

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

ROSE MARY DE CASTRO RANCIARO PEREIRA

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E DO EQUILÍBRIO
ÁCIDO-BÁSICO DE FETOS TRANSFUNDIDOS:
ANÁLISE DA SUBSTITUIÇÃO PROGRESSIVA DA HEMÁCIA DO
TIPO FETAL PELA HEMÁCIA DO TIPO ADULTO**

Belo Horizonte
2008

P436a

Pereira, Rose Mary de Castro Ranciaro.

Avaliação hemodinâmica e do equilíbrio ácido-básico de fetos transfundidos [manuscrito]; análise da substituição progressiva da hemácia do tipo fetal pela hemácia do tipo adulto. / Rose Mary de Castro Ranciaro Pereira. – Belo Horizonte: 2008.
100f.: il.

Orientador: Antonio Carlos Vieira Cabral.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Isoimunização Rh. 2. Transfusão de Sangue Intra-Uterina. 3. Gasometria
4. Hemodinâmica. 5. Hemoglobinas. 5 . Dissertações Acadêmicas.

I. Cabral, Antonio Carlos Vieira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WQ 211

ROSE MARY DE CASTRO RANCIARO PEREIRA

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E DO EQUILÍBRIO
ÁCIDO-BÁSICO DE FETOS TRANSFUNDIDOS:
ANÁLISE DA SUBSTITUIÇÃO PROGRESSIVA DA HEMÁCIA DO
TIPO FETAL PELA HEMÁCIA DO TIPO ADULTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Perinatologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral.

Faculdade de Medicina - UFMG

Belo Horizonte

2008

Ao Tone, amigo e companheiro,
pelo apoio incondicional.

À memória de meu pai, Aníbal,
e a minha mãe, Olinda,
exemplos de trabalho e incentivo.

Às minhas, irmãs, Rosane e Íris,
e meus filhos, Ruy, Angélica, Alexia e Gabriel,
pela docilidade e imenso carinho e amor.

AGRADECIMENTOS

Obrigado

*Aos que me dão lugar no bonde
e que conheço não sei de onde,*

*aos que me dizem terno adeus
sem que lhes saiba os nomes seus,*

*aos que me chamam de deputado
quando nem mesmo sou jurado...*

Carlos Drummond de Andrade.

(In "Obrigado").

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, orientador desta tese de Doutorado, cientista renomado, pesquisador criativo e mestre incansável, por guiar-me nos intrincados caminhos da ciência e pela oportunidade de estar colaborando numa Faculdade tão rica em pesquisa.

À Dra. Zilma Nogueira Reis, exemplo de seriedade e capacidade profissional, pelos seus ensinamentos estatísticos e éticos, regados de muita ternura e incentivo.

Aos Professores Doutores Ana Paula Brum Miranda e Isabela Apocalypse, por participarem da coleta dos dados, trazendo suas valiosas experiências no campo da ciência.

Ao Prof. Dr. Henrique Victor Leite, chefe da Maternidade Otto Cirne, exemplo claro de dedicação à carreira acadêmica, pelo incentivo constante.

A todos os docentes e médicos contratados do Departamento Tocoginecologia, pela colaboração imensa neste trabalho, especialmente Dra. Alamanda, Dr. Mário Júnior, Dr. César Rezende, pelo acolhimento e conhecimentos compartilhados.

Aos meus colegas de pós-graduação, Dra. Rosângela Lopes Miranda Rodrigues, Dra. Ana Luiza Penido Ferreira e Dr. Guilherme Rezende, pela amizade e apoio nesta árdua jornada.

Aos funcionários do Centro Obstétrico, do Departamento de Tocoginecologia e do de Medicina Fetal, tão pacientes e solícitos.

Aos dirigentes e corpo clínico do Hospital Municipal Santana-MG, pela força, compreensão e confiança até a finalização deste trabalho.

A todas as pacientes e seus filhos, pela interminável contribuição à Medicina, meu carinhoso reconhecimento e gratidão.

...Sonhe alto...
Queira o melhor do melhor...
Se pensamos pequeno...
Coisas pequenas teremos...
Mas se desejarmos fortemente o melhor e
principalmente lutarmos pelo melhor...
O melhor vai se instalar em nossa vida.
Porque sou do tamanho daquilo que vejo.
E não do tamanho da minha altura...

Carlos Drummond de Andrade
(In "Faxina na alma")

RESUMO

RANCIARO Pereira, RMC. Avaliação hemodinâmica e do equilíbrio ácido-básico de fetos transfundidos: análise da substituição progressiva da hemácia do tipo fetal pela hemácia do tipo adulto. [Tese de Doutorado]. Belo Horizonte, 2008. Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

Introdução: A isoimunização-Rh materna desencadeia a doença hemolítica perinatal que representa a principal causa de anemia fetal. No tratamento pela transfusão intra-uterina, pouco se conhece do efeito da concentração das hemácias tipo adulto transfundidas na hemodinâmica e nas trocas gasosas do sangue fetal. **Objetivo:** Verificar a influência da substituição gradual de hemácias do tipo fetal por hemácias do tipo adulto em fetos submetidos à transfusão intra-uterina na hemodinâmica pelo estudo do índice cardiofemoral (ICF) e no equilíbrio ácido-básico pelo estudo dos parâmetros gasométricos da circulação sanguínea venosa fetal de gestantes isoimunizadas. **Pacientes e métodos:** No período de 1998 a 2007, realizou-se estudo longitudinal aprovado pelo Comitê de Ética (nº Ex- ETIC 279/04-A-06). O ICF foi calculado anterior a 275 cordocenteses realizadas em 85 fetos acompanhados. A concentração de hemoglobina fetal foi determinada pelo teste de Kleihauer-Betke e os valores do pH, BE, SO₂, HCO₃, pO₂ and pCO₂ do sangue venoso do cordão umbilical foram determinados no mesmo laboratório. A influência da concentração de hemácias do tipo adulto no ICF e nos parâmetros gasométricos da circulação sanguínea fetal foi avaliada pelo método estatístico de regressão univariada e multivariada, considerando-se um nível de significância de 5% para os testes de hipóteses. **Resultados:** O ICF relacionou-se de forma inversa e significativa à gradual substituição do sangue fetal pelas hemácias do tipo adulto. Na análise univariada (valor-p=0,04) e na análise de regressão multivariada (valor-p=<0,0001) houve melhora da dinâmica cardíaca. A elevação da concentração de hemácias do tipo adulto no sangue fetal influenciou direta e significativamente o valor do pH. Na análise de regressão linear univariada (valor-p=0,003) a correlação manteve-se significativa assim como na análise de regressão multivariada (valor-p=<0,0001), coincidindo com a diminuição da acidose. Os demais parâmetros avaliados não sofreram influência significativa da substituição gradual de hemácia do tipo fetal pela hemácia do tipo adulto. **Conclusões:** As hemácias transfundidas do tipo adulto em concentrações progressivamente mais altas na circulação fetal melhoraram a dinâmica cardíaca avaliada pelo ICF, aumentando a chance de proteção da dilatação cardíaca. Observou-se ainda melhora do pH pela redução da acidemia. Estes achados evidenciam a elevada capacidade adaptativa fetal para manter a homeostase na vigência da correção da anemia. Fetos submetidos a mais transfusões foram os que mais se beneficiaram destes efeitos.

Palavras-chave: 1. Isoimunização-Rh. 2. Transfusão de Sangue Intra-Uterina. 3. Gasometria. 4. Hemodinâmica. 5. Hemoglobinas.

ABSTRACT

RANCIARO Pereira, RMC. Homodynamic and acid-basic equilibrium evaluation of transfused fetuses: analysis of the gradually replacement of fetal red cells by adult red cells in higher concentrations. [Tese de Doutorado]. Belo Horizonte, 2008. Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

Introduction: The maternal Rh-isoimmunization unchains the perinatal hemolytic illness, that it represents the main cause of fetal anemia. During the treatment with intrauterine transfusion, little is known from the effect of the concentration of the adult red cells from the blood transfused, in the haemodynamic and the acid-basic equilibrium exchanges of the fetal blood. **Objective:** To verify the influences of the gradually replacement with higher concentrations of adult red cells during intrauterine transfusion, on fetal haemodynamic and acid- basic equilibrium by evaluation of femoral cardio Index (FCI) and gasometric parameters of fetal venal blood circulation from isoimmunized pregnancies **Patients and methods:** From April 1998 to January 2007, a longitudinal study was submitted by the Research Ethical Committee (n^o Ex- ETIC 279/04-A-06). The cardiofemoral index (CFI) had been calculated prior to 275 cordocentesis procedures conducted on 85 fetuses. The concentration of fetal hemoglobin determined by the Kleihauer-Betke test and the pH, BE, SO₂, HCO₃, pO₂ and pCO₂ levels in venous umbilical blood, were determined by the same laboratory. The influence exerted by the concentration of adult red cells on the CFI and the gasometric parameters in fetal blood circulation was evaluated through the univariate and multivariate regression analysis and the significance level considering of 5% for the hypotheses tests. **Results:** The femoral cardio Index became related of inverse and significant influence to the gradual substitution of the fetal blood by adult red cells. In the univariate analysis (value-p=0,04) and in multivariate regression analysis (value-p= <0,0001) had improvement of cardiac dynamics. The higher concentrations of adult red in fetal circulation influenced direct and significantly the value of pH. Through the univariate linear regression analysis (value p=0,03) and it kept significant as well as in the multivariate regression analysis (value-p=<0,0001), that had coincided with the reduction of acidose. The others gasometrics parameters did not suffered any influence by the gradual substitution of the fetal blood by adult red cells. **Conclusions:** The gradual transfusion of higher concentrations of adult red cells in the fetal blood circulation had improved the cardiac dynamics evaluated by the femoral cardio Index and increased the possibility of protection of the cardiac dilatation. The improvement of pH was seen by the reduction of the acidemia. These finding evidences the high fetal adaptative capacity to keep the homeostasis, in the correction of the anemia. The fetus that had been more benefited of these effects are that had been submitted more the one transfusion.

Keys Words: 1 Rh-.Isoimmunization. 2. Blood Transfusion Intrauterine. 3. BloodGás Analysis. 4. Hemodynamics. 5. Hemoglobins

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BE	<i>Base Excess</i>
BFU-E	Unidade blástica de formação de eritrócitos
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
COEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CO	Monóxido de Carbono
CO₂	Dióxido de Carbono - Gás Carbônico
CO₃	Anidro carbônico
DBVE	Diâmetro biventricular externo
CF	Comprimento do fêmur
DGO	Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
DHPN	Doença hemolítica perinatal
g/dL	Gramas por decilitro
g	Gramas
H+	Íons Hidrogênio
HC	Hospital das Clínicas
HCO₃⁻	Ânion bicarbonato
H₂CO₂	Ácido fórmico
H₂CO₃	Ácido carbônico
Hz	Hertz
IC	Intervalo de confiança
ICF	Índice cardiofemoral
IG	Idade gestacional
ISO	Isoimunização
VCM	Volume corpuscular médio
MoM	Múltiplo da mediana
mEq/L	Milequivalente por litro
mHz	MiliHertz
MODO B	Modo de brilho
MODO M	Modo de movimento
mg/dL	Miligramas por decilitro

mL	Mililitro
mmHG	Milímetro de Mercúrio
O₂	Oxigênio
pO₂	Pressão parcial de oxigênio
pCO₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
pH	Potencial de Hidrogênio
RH	Rhesus
P₅₀	Pressão parcial de 50%
SO₂	Tensão parcial de O ₂
° C	Grau centígrado
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -Distribuição quanto à idade materna e gestacional, paridade, gestação e abortos, na inclusão ao estudo.....	47
TABELA 2 -Distribuição das gestantes isoimunizadas pelo tipo de anticorpo detectado no painel de hemácias e suas porcentagens.....	48
TABELA 3 -Distribuição dos casos pelo tipo sanguíneo fetal das gestantes incluídas no estudo e suas porcentagens.....	48
TABELA 4 -Distribuição das gestantes pelo número de cordocenteses realizadas.....	53
TABELA 5 -Análise univariada do efeito da concentração de hemácias do adulto na dilatação cardíaca fetal, avaliada pelo Índice cardiofemoral, em fetos com risco de anemia.....	57
TABELA 6 -Análise conjunta de fatores associados à dilatação cardíaca fetal, avaliada pelo Índice cardiofemoral, em fetos com risco de anemia.....	58
TABELA 7 -Análise da correlação entre a concentração de hemácias do tipo adulto e os valores dos parâmetros da gasometria fetal, em fetos com risco de anemia.....	59
TABELA 8 -Análise conjunta de fatores associados à melhora do perfil gasométrico, avaliado pelo pH, em fetos com risco de anemia.....	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1- Efeito do pH, pCO ₂ , temperatura (°C) e do 2,3-DPG sobre a capacidade de saturação de oxigênio na Curva de dissociação da hemoglobina.....	28
GRÁFICO 2- Distribuição dos 85 fetos (N) conforme a proporção de hemácias do tipo adulto segundo o número de transfusões realizadas.....	54
GRÁFICO 3- Distribuição dos 85 fetos (N) conforme valores do déficit de hemoglobina segundo o número de transfusões realizadas.....	54
GRÁFICO 4- Distribuição dos 85 fetos (N) conforme os valores do Índice cardiofemoral segundo o número de transfusões realizadas.....	55
GRÁFICO 5- Distribuição dos fetos, conforme o Índice cardiofemoral, em alterado ($\geq 0,59$) e não alterado ($< 0,59$) nos 275 procedimentos de cordocenteses.....	56
GRÁFICO 6- Distribuição dos valores do pH do sangue fetal segundo a concentração de hemácias do tipo adulto.....	59

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Isoimunização (ISO) pelo fator <i>Rhesus</i> (Rh).....	19
2.2 Estudo do sangue fetal.....	19
2.3 Anemia fetal.....	21
2.4 Mecanismo de resposta à anemia fetal.....	22
2.4.1 Comportamento hemodinâmico.....	22
2.4.1.1 Índice cardiofemoral.....	25
2.4.2 Comportamento da gasometria.....	26
2.4.2.1 Alteração da gasometria.....	30
2.4.2.2 Gasometria no estado anêmico fetal.....	34
2.4.2.3 Gasometria pós-transfusional.....	36
2.5 Conduas na anemia fetal e a transfusão intra-uterina.....	37
2.6 Hemácias do tipo adulto na circulação fetal.....	40
3 OBJETIVOS.....	45
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	46
4.1 Pacientes.....	46
4.1.1 Critérios de inclusão.....	46
4.1.2 Critérios de exclusão.....	46
4.1.3 Caracterizações e distribuições das gestantes e dos casos.....	47
4.2 Métodos.....	49
4.2.1 Avaliação ultra-sonográfica.....	49
4.2.2 Coleta de sangue fetal.....	50
4.2.3 Avaliação da gasometria.....	50
4.2.4 Contagem das hemácias do tipo adulto.....	50
4.2.5 Cálculo do déficit de hemoglobina.....	51

4.3 Tratamento estatístico.....	51
4.3.1 Tamanho amostral.....	52
4.4 Aspectos éticos.....	52
5 RESULTADOS.....	53
5.1 Caracterizações e distribuições das gestantes pelo número de procedimentos.....	53
5.2 Caracterizações e distribuições dos casos pelo número de procedimentos e pelas variáveis estudadas.....	53
5.3 Concentração das hemácias do tipo adulto e a hemodinâmica fetal.....	56
5.4 Concentração das hemácias tipo adulto e os parâmetros gasométricos na circulação fetal.....	58
6 DISCUSSÃO.....	61
7 CONCLUSÕES.....	77
REFERÊNCIAS.....	78
APÊNDICES E ANEXO.....	90

1 INTRODUÇÃO

Embora a imunoprofilaxia para a doença hemolítica perinatal (DHPN) reduza o surgimento de novos casos de imunização materna, ainda se observa incidência de aproximadamente 1,5 por 1.000 nascimentos. No Brasil, estima-se que ocorra em uma para cada 200 a 300 gestações na população em geral, o que possibilita o surgimento de anemia fetal (CORRÊA JR; CORRÊA, 1999).

O Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG, sob a supervisão do Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, tornou-se referência nacional no tratamento do feto anêmico. Esse serviço acompanha casos graves e aproximadamente 50% dos fetos necessitam de tratamento, envolvendo aqueles com idade gestacional (IG) inferior a 25 semanas.

Diagnósticos não-invasivos alternativos da anemia por diminuição das hemácias do tipo fetal, tal como o índice cardiofemoral (ICF), passam a ser uma realidade na Medicina Fetal e crescem em importância diante das evidências de que pode se agravar a sensibilização materna pelo uso de procedimentos invasivos. Quanto mais altos os déficits de hemoglobina, maiores os ICFs, que denotam o aumento do coração no processo de agravamento da anemia fetal e que refletem as modificações e adaptações frente ao processo anêmico.

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

Nos procedimentos invasivos para o tratamento da anemia, a transfusão intra-uterina pela cordocentese permite a reposição de grandes quantidades de hemácias do tipo adulto (BRENNAND; CAMERON, 2008). O volume do sangue transfundido leva à expansão da circulação feto-placentária, aumenta a

concentração de hemácia do tipo adulto no sangue, com conseqüente diminuição do retorno venoso e alteração das características físicas do sangue fetal, uma vez que ocorre substituição do mesmo por hemácia do tipo adulto. Quando comparadas com as hemácias do tipo fetal, as de adulto têm menor volume e mais rigidez, capacidade diminuída de oxigenação e mais propensão à agregação quando presentes na circulação fetal (EL BOUHMADI *et al.*, 2000; MOISE, 2002). Não se conhece em que grau a proporção de hemácias do tipo adulto altera a gasometria na composição do sangue fetal e se possui responsabilidade pelas alterações na hemodinâmica circulatória.

Na investigação da influência das hemácias do tipo adulto sobre as fetais, demonstrou-se que as hemácias do tipo adulto, quando irradiadas, podem modificar a diferenciação da colônia formadora de unidade blástica eritrocitária (BFU-E) ou recrutar os precursores com mais capacidade de expressarem hemácias do tipo adulto (VAINCHENKER *et al.* 1980). Outros estudos referem, ainda, que o microambiente destinatário pode regular a eficiência da fonte de células do tipo adultas doadoras devido a um possível fator humoral ou, talvez, à interação célula a célula (MOUCHROIND; BLANCHET, 1981).

Estima-se que ocorre decréscimo de 15% (MOISE, 2002) no total de hemácias do tipo fetal após cada transfusão e que alterações graves nos índices bioquímicos fetais (CRAPARO *et al.*, 2005) se apresentem na amostra sanguínea no momento da primeira transfusão, embora tendam a se normalizar.

Diante do exposto, a análise comparativa entre a concentração de hemácias do tipo adulto e o conhecimento das alterações metabólico-gasométricas decorrentes da transfusão intra-uterina e também com os valores do ICF contribuirão no planejamento do procedimento e na avaliação da resposta cardíaca fetal (Cabral *et al.*, 2000). Ainda assim, surge a dúvida se apenas a reposição de hemácias do tipo adulto sem anticorpos ou também o comportamento da hemácia estariam envolvidos na melhor resposta fetal à anemia por DHPN após a transfusão intra-uterina e se a possibilidade do aumento de síntese de hemácia do tipo adulto tornar-se-ia uma implicação terapêutica importante.

Este trabalho tem a pretensão de incorporar novos conhecimentos às brilhantes teses de Doutorado já apresentadas, neste serviço, sobre a Isoimunização (ISO) materna. Tese como a “Avaliação de índices dopplervelocimétricos da veia cava inferior e do ducto venoso em fetos submetidos à transfusão intravascular” da Dra. Ana Paula Brumm Miranda Lopes e a “Correlação entre os índices do Doppler da veia cava inferior e do ducto venoso e a concentração de hemoglobina de cordão em fetos de gestantes isoimunizadas” do Dr. Marcos Roberto Taveira apresentadas em 2001. Em 2003, a Dra. Isabela Mello Apocalypse apresentou a tese “Desenvolvimento de um escore de exames não invasivos para predição da anemia fetal” e, no ano seguinte, foi a Dra. Eura Martins Lage com a tese do “Estudo das alterações hemodinâmicas dos fetos nas gestações isoimunizadas”. Em 2005, o Dr. João Gilberto Castro e Silva apresentou a tese “Correlação entre o valor da hemoglobina no sangue umbilical e o perfil gasométrico de fetos em gestações complicadas por isoimunização pelo fator Rh” e no ano seguinte foi à tese “Avaliação da anemia fetal pela dopplervelocimetria da artéria esplênica” do Dr. Mário Dias Correa Júnior. Por último, em 2007, Dra. Marília Zicker Hannan apresenta a tese das “Correlações entre medidas ultra-sonográficas do coração e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas”.

Os estudos permitem aprofundar cada vez mais o conhecimento desse novo paciente - o feto -, com quem já trabalho há 30 anos e que se tornou possível pela oportunidade aberta no serviço dirigido pelo Dr. Cabral, permitindo compartilhar seus vastos conhecimentos em tão deslumbrante campo da Medicina - a Medicina Fetal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Isoimunização (ISO) pelo fator *Rhesus* (Rh)

Trata-se de um distúrbio imunológico conseqüente da incompatibilidade sanguínea materno-fetal e que determina a doença hemolítica no feto e recém-nascido (DHPN). Denomina-se ISO pela possibilidade de ocorrer entre animais da mesma espécie através da administração ou passagem placentária do antígeno.

2.2 Estudo do sangue fetal

Em 1926, Korber demonstrou a propriedade das hemácias do tipo fetal de resistirem à desnaturação em solução alcalina mantendo a coloração diferente da hemácia do tipo adulto. Essa propriedade, base para o teste de Singer na quantificação da hemoglobina fetal, de não sofrer desnaturação, também observada em meio ácido, tornou-se a base para o desenvolvimento do teste de Kleihauer-Betke, que possibilita quantificar a transfusão feto-materna.

Com a disponibilidade do método para obter-se o hematócrito pela centrifugação do sangue em tubos de vidro, foram estabelecidos vários índices hematimétricos, entre eles o volume corpuscular médio (VCM). Trata-se de um índice que classifica as várias formas de anemia por meio do microscópio eletrônico. Demonstrou-se que o VCM do recém-nascido era maior do que o do tipo adulto e que o VCM do feto era maior ainda (NICOLINI *et al.*, 1988).

O avanço do conhecimento da estrutura das proteínas da hemoglobina, realizado na década de 1990, determinou as diferenças entre as hemácias do tipo adulto e as do tipo fetal pela cadeia de polipeptídeos que formam as hemoglobinas. As hemoglobinas formadas por duas cadeias do tipo Alfa e duas cadeias do tipo Beta possuem as cadeias do tipo Alfa: Zeta e Alfa; e as cadeias do tipo Beta: Epsilon, Gama, Delta e Beta. As globinas Alfa₂Gama₂ formam a hemácia do tipo

fetal, as Alfa₂Beta₂ formam a hemácia do tipo adulto₁ e as Alfa₂Delta₂ formam as hemácias do tipo adulto₂. Enquanto o braço curto do cromossomo 16 sintetiza a cadeia Alfa, o braço curto do cromossomo 11 sintetiza a cadeia Beta. Obviamente, a formação da globina controlada por sistemas que regulam sua quantidade e qualidade tornar-se-á comprometida quando esses sistemas alterarem-se (ZANICHELLI *et al.*, 1995).

Assim, durante o desenvolvimento fetal a síntese da cadeia Gama predomina, mas próximo do termo sofre queda em sua síntese e simultaneamente eleva-se a síntese da cadeia Beta. Embora os mecanismos responsáveis pelas trocas ordenadas da expressão dos genes da globina permaneçam não totalmente compreendidos, evidências favorecem a hipótese de que um nível celular mais primitivo, reconhecido pelos precursores eritróides diferenciados, regule a síntese de globina. O recém-nascido possui 60-80% de hemácias do tipo fetal. Já a concentração de hemácias do tipo adulto, da nona à 21^a semana no feto, representa 4 a 13% do total de hemácias, aumentando sua proporção entre a 34^a e a 36^a semanas de gestação. Torna-se possível prever os valores da hemácia do tipo fetal para diferentes idades gestacionais pela cromatografia e ainda distinguir-se a fração acetilada da hemoglobina fetal da não-acetilada (SHIAO; OU, 2006). Sua variação acetilada, hemoglobina do tipo fetal, não apresenta a capacidade funcional de liberação de O₂ para os tecidos.

A hemoglobina do tipo fetal apresenta maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina do tipo adulto com pobre ligação ao 2,3-DPG. Isto resulta no desvio da curva de dissociação para a esquerda, que favorece o transporte de oxigênio no feto em situação de hipóxia relativa intra-útero, mas que se torna desvantajoso após o nascimento. No feto, a hemácia do tipo fetal constitui-se em um mecanismo de adaptação fisiológica importante, com a finalidade de extrair mais O₂ da circulação materna pela placenta, onde a tensão parcial de O₂ (pO₂) mantém-se relativamente baixa. O aumento da afinidade associada ao aumento do débito cardíaco em relação à demanda do oxigênio demonstra um mecanismo de compensação e de resposta ao aumento do consumo do O₂ placentário à medida que a gestação avança (NICOLAIDES; HILAGANATHAN; MIBASHAN, 1989).

2.3 Anemia fetal

Na etiopatogenia da DHPN instalada pela ISO materna, a gravidade da hemólise que ocorre na circulação fetal leva à anemia. A DHPN, com maior repercussão, abrange o fígado, o coração e ocasiona o aumento da bilirrubina que induz à perda da camada lipídica das hemácias (BRITO; SILVA; BRITES, 2002).

A gravidade da anemia é determinada pela relação entre a capacidade de liberar oxigênio (O₂) aos tecidos e sua demanda, além de outros fatores. Na prática, o volume de massa vermelha circulante, raras vezes medido de forma direta, torna-se estimado a partir da concentração de hemoglobina ou do hematócrito. Felizmente, ambos proporcionam boa estimativa desse volume na maioria das anemias e nas policitemias moderadas. A hemoglobina sintetizada nos órgãos eritropoiéticos, pelas células das progênies eritrocíticas, acumula-se continuamente durante o período de cinco a seis dias que dura a maturação eritrocítica humana. Mas os eritrócitos maduros não sintetizam hemoglobina na circulação durante o restante de sua vida (CINGOLANI; HOUSSAY, 2004).

A anemia caracteriza-se pela diminuição anormal da massa eritrocitária, enquanto que uma concentração inferior ao valor normal de hemoglobina define o estado anêmico. Uma vez diagnosticada a anemia, considera-se a ISO pelo aumento da destruição eritrocitária. Com o aumento da destruição da hemácia na corrente sanguínea e sua conseqüente demanda, desencadeia-se no feto uma excessiva e rápida elevação da eritropoese inicial. Esse mecanismo propicia a reticulocitose, com contagem de reticulócitos superior a 60% e valores de 30 a 40% de eritrócitos nucleados (eritroblastos) com certo grau de alteração na sua morfologia (NICOLAIDES *et al.*, 1986), pela policromasia, na presença de basofilia, e pela anisocitose, diante de vários tamanhos na amostra (MOISE, 2006). Tal achado justifica a antiga designação da doença como eritroblastose fetal.

A anemia hemolítica fetal manifesta-se pelo aumento persistente na contagem de reticulócitos, com ou sem redução da hemoglobina, na ausência de hemorragia atual ou prévia. Esse processo hemolítico se reflete no encurtamento do tempo

de formação dos eritrócitos, que de sete dias passa para três a quatro dias nos fetos anêmicos. O tempo de vida normal dos eritrócitos é de 100 a 120 dias em adultos, de 60 a 80 dias nos neonatos e de 20 a 30 dias entre os fetos com 30 a 32 semanas de gestação (ZANICHELLI *et al.*, 1995).

Como padrão ouro para o diagnóstico da anemia, a cordocentese permite colher amostra de sangue fetal e determinar a gravidade e a correção da anemia. Seu risco estimado para mortalidade fetal encontra-se na taxa de 1% (BOWMAN; POLLOCK, 1985) e correlaciona-se com a piora da DHPN e a perda fetal. Porém, se a placenta não for invadida no procedimento invasivo, a hemorragia e a possível piora da DHPN tornar-se-ão improváveis de ocorrer (BOWMAN *et al.*, 1994).

2.4 Mecanismos de resposta à anemia fetal

As adaptações funcionam como mecanismos de proteção da circulação fetal, pois a anemia reduz a capacidade de transporte de O₂ aos tecidos e desencadeia respostas metabólicas fetais (KLUMPER *et al.*, 2000). Nos estádios iniciais da anemia, em função da queda do hematócrito, ocorre redução na viscosidade sanguínea. Conseqüentemente, verifica-se resposta circulatória no conceito, gerando um estado hiperdinâmico de fluxo. Com o agravamento da anemia fetal pela hemólise e com a hipóxia, instala-se a acidose e, junto, a reserva cardíaca fetal torna-se limitada ou até reduzida. Com isto, esgotam-se ou tornam-se ineficazes os mecanismos de adaptação.

2.4.1 Comportamento hemodinâmico

No feto normal, a circulação fetal difere da extra-uterina anatômica e funcionalmente. Ela apresenta estrutura para suprir as necessidades de um organismo em crescimento rápido num ambiente de hipóxia relativa (MATTOS, 1997). Contudo, o coração fetal, com sua capacidade limitada de aumentar o volume de ejeção quando aumentam as pressões de enchimento diastólicas, opera com seus ventrículos no ápice de suas curvas de funcionamento, pela própria imaturidade e pela maior rigidez desse órgão.

Comum à vida pós-natal e pré-natal, a cardiomegalia apresenta-se como sinal universal da insuficiência cardíaca. Na vida pós-natal, quando ocorre a insuficiência cardíaca, o aumento das câmaras cardíacas associa-se à elevação da pressão venosa umbilical, o que reflete o aumento da pressão venosa central (JOHNSON *et al.*, 2000). Mas, diferentemente da insuficiência cardíaca pós-natal, na fase pré-natal não ocorre taquicardia persistente com sinais de excesso de catecolaminas. Provavelmente as concentrações desses agentes humorais alteram-se pelos mecanismos de troca materno-fetais existentes.

Ainda na vida pós-natal, a hipertrofia miocárdica com espessamento simétrico de ambas as câmaras ventriculares surge em função do aumento do trabalho cardíaco, como tentativa de manter adequada a perfusão dos tecidos. Ao contrário, no feto, o crescimento do miocárdio e a elevação da sua carga de trabalho resultam mais do aumento do número de células na hiperplasia que do crescimento das células na hipertrofia (HUHTA, 2005).

Os fetos capazes de produzir o fator natriurético atrial sob condições fisiológicas apresentam concentrações elevadas em estados patogênicos (VILLE *et al.*, 1994), cuja mensuração possibilita sua utilização como um marcador do aumento da pressão atrial antes da ocorrência de elevação do trabalho ventricular e, possivelmente, constitui-se um marcador precoce de descompensação cardíaca (HUHTA, 2005), antes das alterações clínicas.

Os ventrículos, como câmaras que mais contribuem para o débito cardíaco fetal, suportam grande volume e pressão. O ventrículo direito, como a câmara que mais freqüentemente demonstra alterações em situações clínicas adversas, encontra-se associado ao aumento da carga de trabalho. Já as câmaras atriais, principalmente à direita, como receptáculo final de todo o fluxo sanguíneo que retorna ao coração, manifestam dilatação em situações de elevada pressão ventricular diastólica final. No estado anêmico fetal, tendo em vista, no feto, duas circulações em paralelo, considera-se o aumento dos ventrículos, dos átrios e de todo o coração como uma resposta cardíaca. Neste feto, com sua capacidade de suportar baixas concentrações de hemoglobina na instalação da hemólise

progressiva e acentuada, desenvolvem-se mecanismos compensatórios. O principal deles ocorre com o aumento do débito cardíaco secundário à elevação da pré-carga e ao aumento do volume de ejeção para suprir as necessidades de O₂. A capacidade de extrair O₂ em baixo nível de saturação de O₂ faz do coração fetal uma estrutura flexível que se adapta a várias situações adversas e, inclusive, ao estado anêmico intra-uterino (KISERUD, 2005).

Na DHPN, a queda do hematócrito e da viscosidade do sangue que contribuem para a manutenção do desempenho da função cardíaca dos fetos anêmicos influencia diretamente a hemodinâmica circulatória fetal (WELCH *et al.*, 1994). Com a finalidade de manter a oxigenação tecidual, estabelece-se a circulação hiperdinâmica com aumento do retorno venoso, além da discreta elevação da frequência cardíaca no início da descompensação cardíaca. O volume intravascular reduz-se à medida que se acentua a perda de líquido para o compartimento extravascular nas cavidades peritoneal, pleural, pericárdica e intersticial, resultando no declínio efetivo do débito cardíaco. Provavelmente, os reflexos neuro-humorais desencadeiem-se por essa diminuição da oxigenação, resultando na retenção do volume extracelular, o que leva ao aumento do volume diastólico final dos ventrículos. Esse aumento das câmaras ventriculares indicará a elevação das pressões diastólicas finais.

Na fase terminal da anemia, instalada a dilatação das câmaras cardíacas, segue-se a diminuição do débito cardíaco e da perfusão adequada dos tecidos. Como o feto apresenta suscetibilidade para a descompensação da função miocárdica no estágio terminal da doença, desencadeia-se a insuficiência cardíaca congestiva. Mas muitos desses mecanismos que levam à cardiomegalia pela descompensação cardíaca ainda permanecem pouco compreendidos (HUHTA, 2005).

2.4.1.1 Índice cardiofemoral

Com a evidência da remodelação ventricular no feto anêmico, observa-se aumento do débito cardíaco pela dilatação das câmaras do coração e hipertrofia do músculo cardíaco. Contrariando a afirmação de Saade (2000) de que a

dopplervelocimetria pode ser o único meio não-invasivo de acesso ao nível de hemoglobina, Divakaran *et al.* (2001) referiram, além da avaliação dopplervelocimétrica, o estudo ultra-sonográfico. Ambos os testes apresentam potencial para a mensuração das alterações biofísicas e hemodinâmicas que ocorrem na anemia fetal. Marcadores ultra-sonográficos de medidas cardíacas, como o ICF, demonstram sua importância na detecção da cardiomegalia desenvolvida na anemia fetal, por se correlacionar de forma inversa com a hemoglobina fetal (RODRIGUES *et al.*, 2005) e corresponder significativamente ao déficit de hemoglobina.

O ICF empregado de forma isolada ou em associação com outros métodos não-invasivos apresenta a vantagem de ser metodologia relativamente fácil, de custo acessível e seguro. O achado mais relevante do estudo do ICF é a aplicabilidade clínica, pois mostra que é possível, com o uso de medidas ecográficas, a identificação dos fetos com indicação de procedimento invasivo propedêutico e terapêutico da ISO materna pelo fator Rh (CABRAL *et al.*, 2005).

Obtém-se o ICF pela razão entre as medidas do diâmetro biventricular (DBVE) e o comprimento do fêmur (CF), constatando-se sua independência do fator fisiológico de crescimento fetal. A realização simples pelo modo de movimento (modo M) e modo de brilho (modo B) da ultra-sonografia permite sua utilização em muitos centros de pesquisa para a predição, o acompanhamento da DHPN e para o controle fetal após a transfusão intra-uterina. Seu emprego permite, ainda, a redução acentuada do número de procedimentos invasivos, reservando-os apenas para os casos graves de anemia, nos quais se indica a transfusão antes que o feto se torne hidrópico (CABRAL *et al.*, 2008).

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

2.4.2 Comportamento da gasometria

A realização da cordocentese para o diagnóstico e correção da anemia fetal possibilita a avaliação da gasometria no sangue fetal a fim de se verificar a estabilidade do sistema ácido-básico. Essa avaliação inclui a dosagem dos parâmetros do pH, da pressão parcial do dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), da pressão parcial de O_2 ($p\text{O}_2$), da tensão parcial de oxigênio (SO_2), do excesso de base (BE) e do bicarbonato (HCO_3).

No curso da gestação normal, as taxas de pH, $p\text{O}_2$ e SO_2 fetal demonstram significativo declínio em relação aos níveis maternos, enquanto que o $p\text{CO}_2$ eleva-se. Para que o metabolismo aeróbico fisiológico ocorra sem anormalidades, mantém-se um gradiente entre o sangue umbilical e o sangue materno (REECE; HOBBS; GRANT, 1999) pelas adaptações fisiológicas da gestação. Blackburn *et al.* (2003) reportaram a queda dos níveis de $p\text{O}_2$ que se correlacionam com a elevação do consumo do O_2 placentário, enquanto que a elevação dos níveis de $p\text{CO}_2$ correlaciona-se com o aumento do metabolismo fetal.

No feto, o débito cardíaco proporciona o transporte e a oferta do O_2 , enquanto que a posição da curva de dissociação da hemoglobina orienta a real quantidade de O_2 liberada nos tecidos. A alta sensibilidade da liberação de O_2 perante mínimas reduções da pressão parcial de O_2 irá garantir a oferta de O_2 aos tecidos, para as demandas metabólicas (TERZI, 1992). O feto apresenta, para isto, baixa P_{50} (± 19 mmHg), mas todas as ligações da hemoglobina com os diferentes gases dependerão do pH, da temperatura e da pressão parcial dos gases. A hemoglobina representa um dos principais sistemas-tampão, transportando os diferentes gases de interesse clínico (CO , CO_2 e O_2).

Mari (2000), ao estudar o comportamento da concentração de hemoglobina, observou o seu aumento de forma exponencial e não-linear, como se acreditava anteriormente (BOULOT *et al.*, 1993). Estabeleceu, ainda, uma tabela de referência de valores normais da concentração de hemoglobina.

Valores médios normais da concentração de hemoglobina na gestação entre 8,0 e 10,0 g/dL na 12^a semana de gestação e 15,0 g/dL na 34^a semana foram descritos por Cavalieri (2004). Esse aumento deve-se à diminuição progressiva da pressão de O₂ que mantém o conteúdo normal desse gás e, assim, mantém regular a adequada oferta de O₂, com adaptação do feto a essas alterações.

Observa-se que a concentração de hemoglobina, por sua vez, nem sempre reflete com exatidão a gravidade do processo hemolítico desencadeado na DHPN. Alguns estudos salientam que a confiança apenas nos valores da hemoglobina acarreta julgamentos grosseiros para a definição de anemia, induzindo a encontrar-se prematuros com hemoglobina de 10,5 g/dL com sintomatologia, enquanto outros com níveis de 7,0 g/dL assintomáticos e clinicamente estáveis (ZANICHELLI *et al.*, 1995). Ainda assim, estipula-se que a concentração média da hemoglobina no sangue de cordão de prematuros situa-se entre 16,9±1,6 g/dL e consideram-se os valores alterados quando inferiores a 13,0 g/dL.

Para o transporte do O₂ ocorre a ligação de quatro moléculas de O₂ com quatro complexos hemes da hemoglobina. Em diferentes pO₂ a curva de dissociação da hemoglobina se deslocará para a esquerda, fazendo com que o O₂ saia das hemácias para os tecidos (GRÁF. 1). Assim, a baixa tensão da pO₂ facilita a liberação de O₂, mas a pO₂, apesar de avaliar a hipoxemia arterial, não assegura a hipóxia tecidual (CAVALIERE, 2004).

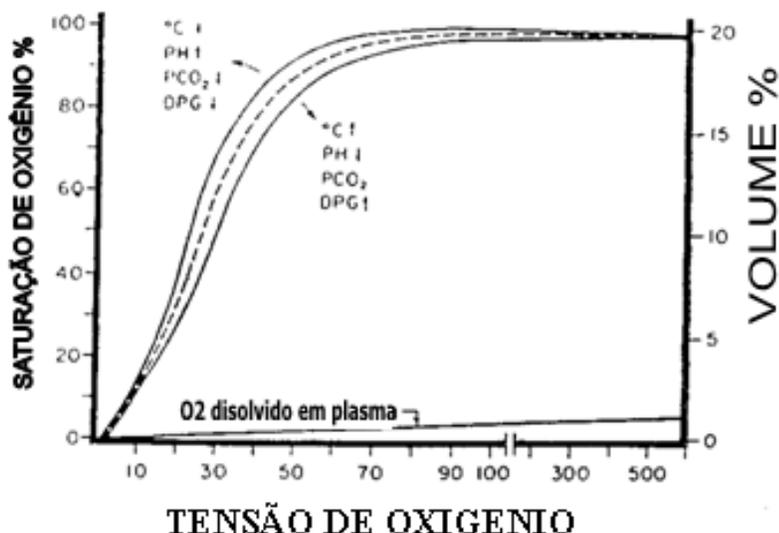


GRÁFICO 1: Efeito do pH, pCO₂, temperatura (°C) e do 2,3-DPG sobre a capacidade de saturação de oxigênio na Curva de dissociação da hemoglobina.

No transporte do CO₂, um dos meios ocorre pelos compostos carbamínicos que se formam na reação do CO₂, com grupos aminoterminais das proteínas sanguíneas. A globina representa o mais importante componente protéico ligante presente no sangue. O CO₂, presente na hemácia, hidratado na presença da enzima anidrase carbônica, transforma-se em ácido carbônico (H₂CO₃). Embora a reação entre o CO₂ e H₂O seja muito lenta no plasma, ela ocorre rapidamente nos eritrócitos devido à existência desta enzima, que facilita a formação de H₂CO₃. Este último, por fim, dissocia-se em bicarbonato (HCO₃) e hidrogênio (HALL; GUYTON, 2006).

Aproximadamente 5% do CO₂ total do sangue arterial se encontram sob a forma dissolvida e aproximadamente 90% do CO₂ sob a forma de ânion HCO₃. Mas com a passagem do sangue fetal pela placenta, o ácido carbônico forma-se novamente e se dissocia em CO₂ e água. A respiração materna então elimina o CO₂, que atravessa a placenta por difusão facilitada. Assim, a pCO₂ mede a fração dissolvida e não combinada de CO₂. O ânion HCO₃ acumulado dentro dos eritrócitos difunde-se para o plasma através da membrana celular e possui a

característica de ser impermeável aos íons de hidrogênio (H^+), os quais permanecem retidos dentro da célula (HALL; GUYTON, 2006). O íon de hidrogênio remanescente no eritrócito mantém, então, uma parte tamponada pela combinação com a hemoglobina.

Nos tecidos periféricos, onde a concentração de CO_2 torna-se alta com formação de significativas quantidades de H^+ , este tem sua ligação facilitada pela desoxigenação sanguínea. A hemoglobina fixa o O_2 e após a liberação deste liga-se aos íons de hidrogênio. Desta forma, a desoxigenação do sangue arterial nos tecidos periféricos promove a ligação do H^+ pela geração de hemoglobina reduzida, denominado efeito *haldane*.

Com o conhecimento da concentração da hemoglobina, da saturação da hemoglobina e da pressão do O_2 (pO_2) de uma amostra de sangue, torna-se possível calcular o correspondente conteúdo da SO_2 . A saturação da hemoglobina constitui-se no mais importante fator para o cálculo da SO_2 , visto que a quase totalidade do conteúdo de O_2 do sangue encontra-se ligada à hemoglobina.

A concentração do íon de hidrogênio relaciona-se inversamente com o pH e, conseqüentemente, com a diminuição do pH ocorre aumento exponencial da concentração dos H^+ (SOOTHILL; NICOLAIDES; RODECK, 1987). A concentração dos íons de hidrogênio, por encontrar-se reduzida no organismo normal, se expressa em escala logarítmica utilizando a unidade pH (HALL; GUYTON, 2006). Esse parâmetro utilizado como padrão-ouro na medida do equilíbrio ácido-base fetal sofre influência de diversos fatores, tais como a concentração do ácido carbônico e os demais ácidos orgânicos que atuam como mecanismo para manter constantes os níveis do pH no organismo. Mas o pH quantifica o fenômeno, porém, isoladamente não o qualifica.

A concentração do pH depende do equilíbrio entre a sua produção e excreção, que se mantém, normalmente, no feto, entre $40+$ e -4 mEq/L, correspondendo a valor de pH entre 7,36 e 7,44 e média de 7,40. Fisiologicamente, com o avançar da gestação verifica-se redução do valor do pH no sangue umbilical venoso e

arterial, mas, genericamente, o valor de pH na artéria umbilical encontra-se acima de 7,20, enquanto que a concentração de lactato não se altera (SOOTHILL *et al.*, 1986).

Huisjes e Aarnoudse (1979) encontraram boa correlação entre o pH arterial e o pH venoso fetal, como também entre o valor do pH e o apgar. Soothill *et al.* (1986) demonstraram valores similares do BE e do lactato em amostras venosas e arteriais do cordão. O valor do pH arterial, por sua vez, representa o parâmetro gasométrico mais associado às condições metabólicas (Thorp e Rushing, 1999). O estudo de Victory *et al.* (2003) revelou pequena diferença, não discriminatória, entre o valor do pH e o BE da artéria e da veia umbilical para a predição de acidose em fetos prematuros.

O BE representa um indicador do componente metabólico do equilíbrio ácido-base e, junto ao bicarbonato (LAZAREVIC *et al.*, 1991). A diferença entre a base-tampão real e o valor normal da hemoglobina para determinada temperatura expressa o valor negativo em uma solução ácida cujo valor normal situa-se próximo de -2 mmol/L. A equação de Van Slyke permite o cálculo do BE e quantifica o estado metabólico, ou seja, não-respiratório, com acurácia por sofrer pequeno comprometimento na presença de grandes alterações do pCO₂ ou pela pequena concentração de hemoglobina (MORGAN; CLARK; ENDRE, 2000).

Lang e Zander (2002) propõem a utilização dessa equação para todas as propostas clínicas. Assim, o BE representaria mais acurácia para as medidas de pH, pCO₂, concentração de hemoglobina e SO₂ em qualquer amostra, venosa ou arterial. Contudo, Roemer (2005a) correlaciona melhor o BE com a saturação de O₂ das amostras sanguíneas, pois o BE extracelular não representa a realidade. Desta forma, possibilitou-se o diagnóstico da hipóxia.

2.4.2.1 Alteração da gasometria

Desde muito tempo reconhece-se que efeitos externos (efeitos heterotrópicos) modificam a afinidade da hemoglobina pelo O_2 . Os principais decorrem da acidez sanguínea, com elevação da concentração iônica de hidrogênio (H), do conteúdo de dióxido de carbono (CO_2), do tempo de saturação e de algumas formas de anemia. Estes deslocam a afinidade da hemoglobina pelo O_2 e desviam a curva de dissociação para a esquerda ou para a direita, com elevação da afinidade pelo O_2 . Chama-se efeito Bohr essa mudança da afinidade da hemoglobina pelo O_2 provocada pelo acréscimo ou redução de hidrogênio ou de CO_2 . A deficiência troca de gases entre o produto conceptual e o organismo materno promove desequilíbrio e a acidose fetal representa sua manifestação bioquímica (GOLDABER; GILSTRAP, 1993). Contudo, o feto adapta-se para sobreviver curtos períodos sob hipóxia grave, apresentando mecanismos de compensação capazes de mantê-lo bem oxigenado. Quando o feto com hipóxia anêmica não consegue mais manter a oxigenação, torna-se acidêmico (KLUMPER *et al.*, 2000). A identificação precoce desses casos pela determinação da gasometria possibilita a indicação adequada da transfusão intra-uterina, por se correlacionar apropriadamente com a vitalidade do feto.

A acidemia refere-se à alta concentração de íons de hidrogênio no sangue e orienta no diagnóstico da acidose tecidual. Ainda assim, distingue-se por três tipos: acidemia respiratória, metabólica e mista. A acidemia decorre do aumento nos níveis de CO_2 que, no feto, geralmente reflete a queda dos níveis de O_2 , com formação de ácido carbônico. Este, por sua vez, dissocia-se em bicarbonato e H^+ , o que leva ao quadro de acidose. A acidemia fetal caracteriza-se pela perda de bicarbonato, elevado déficit de base e conseqüente queda do pH. Depende basicamente de um dano metabólico crônico, presente nos quadros de anemia fetal grave (TERZI, 1992). Na acidemia elevam-se significativamente as complicações neonatais (VINTZILEOS, 2000). A acidemia mista decorre da associação entre acidose metabólica e respiratória, em casos de acidose respiratória prolongada, com estímulo do metabolismo anaeróbico e produção de ácidos não-carbônicos, que levam à acidose metabólica (ROSS; GALA, 2002).

Com a acidose, verifica-se alta concentração de íon de hidrogênio nos tecidos, que resulta em hipóxia. Pela redução da energia vital às células como resultado da hipóxia crônica e, secundariamente, pelo envenenamento como resultado da acidose, desenvolve-se risco elevado de morbidade e mortalidade, com possibilidade de seqüelas. Mas não está claro se a acidose marca a gravidade da hipóxia (BOBROW; SOOTHILL, 1999).

O período de instalação da acidose permite avaliar o risco de lesão neurológica grave, pois no período pré-natal a hipóxia crônica e a acidose desenvolvem risco elevado de morbidade. Em um grande estudo de antecedentes de paralisia cerebral, deduziu-se que os eventos pré-natais apresentaram mais importância do que os intra ou pós-parto (NELSON; ELIENBERG, 1986). Em fetos acidóticos, removidas as complicações das causas extremas da prematuridade no estudo de amostras sanguíneas após a 32^a semana, demonstrou-se que, ainda assim, ocorria o comprometimento do desenvolvimento neuronal devido à acidemia fetal crônica (SOOTHILL *et al.*, 1995). Na comparação dos fatores de acidose pré-natais e intraparto, somente 6% da ocorrência de acidose intraparto apresenta-se como fator de risco isolado, não demonstrando ser a causa da acidose. Mas os eventos implicados no período pré-natal encontram-se entre os mais freqüentemente associados à acidose (BOBROW; SOOTHILL, 1999). As conseqüências da acidose/hipóxia manifestam-se bem diferentes, dependendo da forma de sua instalação, aguda ou crônica. Fetos que chegam ao parto com reservas baixas, decorrentes de processos hipóxicos que incidiram no período pré-natal, terão menos repercussão sobre o pH e BE (BEHIE *et al.*, 2001). Além da velocidade de instalação, a gravidade (ROSS; GALA, 2002) e o tempo de duração da anemia fetal predirão as conseqüências.

Segundo Berg, Moczko e Stryer (2002), o período de mielinização com intensa e acelerada mitose dos neurônios que ocorre a partir da 28^a semana de gestação torna o feto vulnerável à lesão encefálica diante de hipóxia e acidemia grave pela anemia (WILDSCHUT *et al.*, 2005).

Na hipóxia, ao considerar a curva de dissociação do O₂, observa-se que a diferença entre uma pO₂ normal e outra claramente anormal torna-se mais

evidente do que na SO_2 . Assim, a pO_2 torna-se um índice também mais sensível que a SO_2 na avaliação de hipoxemia leve. Quando a hemoglobina não se encontra totalmente saturada, significativos aumentos no teor de O_2 acompanham baixos aumentos na pO_2 , pois, assim, todo aumento no teor de O_2 ocorre pela união do O_2 à hemoglobina. Quando a hemoglobina encontra-se saturada ao máximo, grandes aumentos na pO_2 acompanham pequenos aumentos no teor de O_2 , porque se torna possível somente O_2 dissolvido. Nestes casos, é importante o cálculo do teor de O_2 diante do fato de a capacidade de liberação de O_2 pela hemoglobina ser mais importante do que seu valor absoluto (OSKI, 1979).

Westgren, Lingman e Stangenberg (1994) acompanharam 157 fetos com DHPN submetidos a 214 coletas de amostra de sangue fetal em 153 cordocenteses e 61 punções cardíacas. A pO_2 e a SO_2 não se alteraram na amostra da veia umbilical ($r=-0,11$, $p=0,21$; $r=0,09$, $p=0,31$, respectivamente), enquanto que na amostra do sangue coletado da cavidade cardíaca reduziram-se significativamente ($r=0,33$, $p=0,02$; $r=0,34$, $p=0,02$). Quanto à pCO_2 , na amostra da veia umbilical ela acompanhou a redução da concentração da hemoglobina ($r=0,25$, $p=0,008$).

Um estado de acidose leve e mista foi relatado por Bon *et al.* (1997) em 80% de fetos normais, quando comparado aos valores de indivíduos adultos. Constataram que o pH se correlaciona melhor com a pCO_2 e também com acidose metabólica. Esses mesmos autores verificaram, ainda, aumento considerável do HCO_3 só a partir da 35ª semana da gestação, embora demonstre seu aumento progressivo na evolução da gestação normal. Já Andres *et al.* (1999) elegeram o BE e o HCO_3 como os componentes metabólicos mais importantes na conseqüente morbidade neonatal, enquanto que a pO_2 , para eles, não demonstrou aparente utilidade.

Embora o pH seja classicamente um marcador primário da hipoxemia e parâmetro fundamental para o diagnóstico da acidemia fetal (FRANCISCO *et al.*, 2000), o valor do BE demonstra o grau e a duração da acidose metabólica correlacionando-se com as complicações neonatais em fetos com acidose metabólica (ROSS; GALA, 2002). Apresentam, ainda, correlação linear com a acidose junto ao BE abaixo de -12 mEq/L e com o HCO_3 diagnosticam a acidose fetal (NOMURA *et al.*, 2003).

Com a maior fonte de íons de hidrogênio proveniente do ácido carbônico pelo metabolismo aeróbico e do ácido láctico pelo metabolismo anaeróbico, o H⁺ no sangue altera o valor do pH rapidamente; já no tecido mantém-se mais estável. Seu valor de 7,00 manifesta-se na acidemia, embora após o parto normal esse mesmo valor não se associe ao comprometimento fetal subsequente. Na acidemia definida por Riley e Johnson (1993), ocorreu valor do pH abaixo de 7,20 na artéria umbilical. Outros autores também definiram a acidemia significativa com valores de dois desvios-padrão acima ou abaixo da média da referida população. Isto resulta na faixa de valores entre 7,10 e 7,18 (SEHDEV *et al.*, 1997). Para Andres *et al.* (1999), acidemia patogênica significativa em neonatos apresentou-se com o pH abaixo de 7,00 junto a um componente metabólico definido por BE superior a -12 mEq/L na artéria umbilical. Todavia, Silva (2004) reporta que valores intermediários do pH entre 7,20 e 7,25 demonstraram quadros de pré-acidemia, não considerando diferença entre os valores da artéria ou veia umbilical. E Andreani *et al.* (2007) definiram a acidemia fetal com o valor do pH abaixo de 7,10 na artéria umbilical.

2.4.2.2 Gasometria no estado anêmico fetal

Na anemia fetal, pela redução progressiva dos níveis de hemoglobina, instala-se hipoxemia pela queda dos níveis de O₂ no sangue (SOOTHIL; NICOLAIDES; RODECK, 1987). A partir desse quadro, desencadeia-se intenso processo de metabolismo anaeróbico. Assim, acidemia metabólica importante se instalaria nos casos prolongados e graves pelas alterações metabólicas e gasométricas desencadeadas (RANDAZZO; CABRAL; LEITE, 2003):

Com a utilização dos parâmetros gasométricos (PO₂, pCO₂, SO₂, HCO₃ e BE), a maioria dos estudos descritos na literatura não identifica correlações com o agravamento da anemia, mas coincide na sensibilidade que o valor do pH representa para a hipóxia tecidual na instalação da acidose metabólica (LEITE, 2007).

Na anemia leve, mecanismos protetores representados por tampões bioquímicos previnem alterações na concentração do H⁺ até que o equilíbrio se restabeleça.

A queda na pO_2 fetal para a correção da anemia fetal apresenta-se de pequena magnitude e não chega a comprometer a oxigenação fetal, o que revela que as trocas gasosas no território placentário permanecem preservadas. Em fetos com anemia moderada, alguns estudos demonstram que não se altera o valor do pH ou a concentração dos gases no sangue da veia umbilical (GOLDABER; GILSTRAP, 1993). Leite (2007) não encontrou, em fetos com anemia leve ou moderada, alterações no equilíbrio gasométrico, com os níveis do valor de pH mantendo-se acima de 7,35 na veia umbilical.

Na anemia fetal grave e aguda, mas principalmente se prolongada, o feto fica sujeito à hipóxia anêmica. A progressão da hipóxia não permite que ele consiga manter a oxigenação tecidual, pelo esgotamento dos mecanismos compensatórios requisitados. Assim, aumenta a liberação de íons de hidrogênio nos tecidos, pela queda dos níveis de hemoglobina e, com isto, instala-se a acidemia (BERG; MOCZKO; STRYER, 2002; ROSS; GALA, 2002). Na evolução da doença, a acidose metabólica se desenvolve e o sistema tampão bicarbonato ativado promove a queda do HCO_3 ou a diminuição do valor do BE, mas não se conhece quando ocorrerá a mudança para os níveis acentuados de acidemia, ultrapassando a zona do valor de pH limítrofe.

Estudos de Soothill, Nicolaidis e Rodeck (1987) identificaram que em amostra venosa e arterial do cordão de fetos com anemia grave ocorreu diminuição do pO_2 e a acidose associou-se à elevação do pH, da concentração de bicarbonato e do BE (VICTORY *et al.*, 2003) na artéria umbilical. Esses parâmetros combinados podem estimar indiretamente a oferta de O_2 e a perfusão tecidual.

Em outro estudo, Nicolaidis e Rodeck (1987), mesmo no caso de anemia grave, observaram que a pO_2 e a pCO_2 permaneceram inalteradas. O valor do pH sanguíneo só apresentou queda abaixo do percentil 2,5 com o déficit de hemoglobina acima de 8,0 g/dL. Constatou-se, ainda, a permanência dos mecanismos de adaptações cardiovasculares até que a concentração de O_2 caísse abaixo do nível crítico de 2 mmol/L.

Para Weiner *et al.* (1991), a acidose grave e a necessidade de bicarbonato somente ocorreram em fetos com hematócrito inferior ou igual a 15%.

2.4.2.3 Gasometria pós-transfusional

A correlação entre os parâmetros gasométricos e o grau de anemia permite reconhecer os fetos que desenvolvem o metabolismo anaeróbico, pelos baixos teores de O₂ ao se tornarem acidêmicos, como também pelo controle do resultado pós-transfusional (MOISE, 2002).

Na análise de 286 amostras de sangue pré-transfusional e 214 pós-transfusional de 113 fetos, Vandebussche *et al.* (1998) encontraram correlação positiva entre o grau de anemia e o valor do pH nas amostras de sangue arterial umbilical, além de correlação negativa entre o grau de anemia e o valor da pO₂. Já nas amostras de sangue venoso umbilical, a pO₂ e o valor do pH permaneceram sem alteração significativa, até mesmo na anemia grave.

Nicolini *et al.* (1988) apuraram, no estudo do estado pós-transfusional fetal, o aumento das concentrações de pCO₂ compatíveis com a redução dos níveis do 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) /hematócrito do sangue doador adulto estocado, utilizado na correção da anemia fetal pela transfusão intra-uterina. Nomura *et al.* (2003) sugeriram, além do aumento da pCO₂, queda no pH fetal do sangue da veia umbilical, assim como dos valores de pO₂ que indicaram a acidemia e hipoxemia relativas pós-transfusional. Para Silva (2004), a queda dos níveis de hemoglobina no sangue fetal também se correlacionou com a redução dos valores do pH, não fazendo discriminação quanto ao sangue ser arterial ou fetal.

Os fetos com anemia moderada toleram bem a transfusão intravascular, apesar de o pH no sangue venoso umbilical declinar (7,40 +/- 0,02 para 7,35 +/- 0,03, com o valor-p < 0,0001) pela interferência de sangue doador adulto acidótico do valor de pH entre 6,90 a 7,00 (WEINER *et al.*, 1991). Assim, a própria transfusão intra-uterina associa-se à queda nos valores de pH do sangue da veia umbilical e, quando realizada em fetos que já apresentem acidemia, provoca maior redução do pH. Com isto, Nomura *et al.* (2003) defendem ter a acidemia relativa ao nível

pré-transfusional e à transfusão intra-uterina contribuído para a piora transitória do quadro, embora a variação do valor de pH não atinja valores inferiores a 7,20 na veia umbilical, o que caracterizaria a acidemia relacionada ao sofrimento fetal.

2.5 Condutas na anemia fetal e transfusão intra-uterina

Estudo de Scheier *et al.* (2004) recomenda, na conduta da anemia por ISO pelo fator Rh, basear-se em três critérios: história clínica, níveis séricos de anticorpos hemolíticos e exame ultra-sonográfico pelo modo B e pela dopplervelocimetria para diagnóstico de estado hiperdinâmico.

Pela dopplerfluxometria, a predição da anemia fetal obtida especialmente nos grandes déficits de hemoglobina (DUKLER *et al.*, 2003; MARI, 2000) apresentam sensibilidade de 75% e especificidade de 60% pelo estudo da artéria cerebral média fetal para o diagnóstico da anemia moderada (NISHIE *et al.*, 2003). Para anemia grave, acima de 1,5 MoM, a sensibilidade mostrou-se de 88% e a especificidade de 82% (OEPKES *et al.*, 2006). Papantoniou *et al.* (2008) encontraram melhores resultados em todos os casos de anemia grave diagnosticados ao primeiro exame em fetos que não haviam sido ainda submetidos à transfusão intra-uterina.

Com um estado de fluxo hiperdinâmico pela baixa do hematócrito, o aumento no débito cardíaco compensará a queda da hemoglobina (DETTI *et al.*, 2002). Essa alteração do fluxo torna-se objeto de estudo pela dopplerfluxometria.

Alguns estudos na literatura divergem na importância da correlação do déficit de hemoglobina com a dopplervelocimetria após as transfusões intra-uterinas. Scheier *et al.* (2004) e Sarno (2004) sugerem que em fetos com anemia grave o estudo pela dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal torna-se menos acurado após a primeira transfusão intra-uterina, não indicando sua utilização após duas transfusões. Mari *et al.* (2005), porém, propõem a utilização somente da ultra-sonografia semanal para indicação da transfusão intra-uterina na correção da anemia em fetos não-hidrópicos (CRAPARO *et al.*, 2005). Mas, com reserva da primeira transfusão para somente após a detecção da ascite,

possivelmente elevar-se-ão as perdas fetais, pois as alterações ultrasonográficas no acompanhamento pré-natal das gestantes sensibilizadas ocorrem tardiamente (OEPKES *et al.*, 2006).

Como complicação da transfusão intra-uterina, a ruptura prematura de membranas ocorre, em média, em 0,1% dos procedimentos, a infecção intra-uterina em 0,3%, a cesariana de urgência em 2%, a morte fetal em 0,95% e a neonatal em 0,7%. As taxas de complicação relacionam-se ao procedimento em torno de 2,9% na ausência de hidropisia e 3,9% na sua presença (HARPER *et al.*, 2006), apesar de sua redução com o avançar dos anos.

Vitorello *et al.* (1998) evidenciaram taxa de mortalidade relacionada à cordocentese de 7,4% na realização de 54 transfusões intra-uterinas para correção da anemia fetal de mães isoimunizadas. Segundo Van Kamp *et al.* (2001), obtiveram taxa de sobrevivência fetal de 90% quando ao diagnóstico de anemia seguia-se a transfusão intra-uterina. Em nosso meio, atualmente essas taxas alcançam 92% em fetos não-hidróticos (LOBATO; SONCINI, 2007). Van Kamp *et al.* (2005) destacam baixa taxa de perda fetal (1,6%) relacionada ao procedimento, em 740 transfusões realizadas.

Taxas acima de 90% na sobrevivência fetal após o tratamento da anemia foram descritas por Smits-Wintjens, Walther e Lopriore (2008), que acrescentam que múltiplas transfusões não estão associadas a estresse oxidativo ocasionado pelo aumento de radicais livres.

A transfusão intra-uterina torna-se eficiente na correção da anemia pela DHPN nos aspectos hemodinâmicos e relaciona-se à sobrevivência perinatal em aproximadamente 85% dos casos de neonatos sem seqüelas neurológicas (MOISE, 2005). Mas lesões neuronais prévias possivelmente persistem após o tratamento (Van KAMP *et al.*, 2005). Para que tal não aconteça, devem-se observar as condições metabólicas fetais para a indicação oportuna da transfusão intra-uterina antes que se estabeleçam mudanças gasométricas. Assim, enquanto a manipulação seletiva do sistema imunológico não acontece, a

transfusão intra-uterina mantém-se como a única opção de tratamento para o feto anêmico na DHPN.

Existem evidências de que substâncias vasoativas com efeito vasodilatador como as prostaglandinas e o peptídeo atrial natriurético aumentam após a transfusão intra-uterina (WEINER; ROBILLARD *et al.*, 1989). Verifica-se, ainda, aumento da fração pós-carga cardíaca pelo aumento da viscosidade do sangue com a elevação do hematócrito, que ocasiona queda do rendimento cardíaco (MOISE, 2002). Muitos centros envolvidos em pesquisas transfundem os fetos com hematócrito abaixo de 30%, na sua maioria apresentando anemia leve. Preconizam a realização da transfusão intra-uterina antes da evolução para anemia moderada ou grave, na falha da determinação da anemia ou quando os testes demonstrarem alta probabilidade de o feto já apresentar anemia moderada. Nesse grau de anemia, o feto ainda torna-se capaz de lançar mão de mecanismos compensatórios funcionais cardíacos (Van KAMP *et al.*, 2001). Tais achados coincidem com os de MOISE (2002), que constataram na hidropisia grave resultados perinatais, piores mesmo após a correção da anemia pela transfusão intra-uterina.

Os fetos nos estádios mais avançados de anemia já exibem alterações na função cardíaca, sendo, portanto, incapazes de elevar o débito cardíaco e as velocidades de fluxo nos diversos leitos vasculares (MARI *et al.*, 2005). Ainda assim, há divergências sobre qual o melhor momento para se intervir (ZIMMERMAN *et al.*, 2002). Contudo, a grande maioria dos autores (HARRINGTON; FAYAD, 2002) concorda que a realização da transfusão intra-uterina deve preceder o estágio da anemia grave, pelo fato de o feto não tolerar aumento súbito no volume sanguíneo pós-transfusional quando já se instalou o comprometimento do sistema cardiovascular.

Determina-se a frequência da transfusão intra-uterina pela gravidade do acometimento fetal e pelos níveis de hemoglobina/hematócrito obtidos após a transfusão (LOBATO; SONCINI, 2007). As gestantes que apresentarem morte fetal perinatal, exsanguíneo transfusão neonatal ou transfusão intra-uterina devem ser cuidadosamente acompanhadas (LOBATO; SONCINI, 2008). Nos

casos de anemia menos grave, espaçam-se os procedimentos com intervalo de 14 dias após a primeira transfusão. Esses intervalos tornam-se mais espaçados até que surja a supressão da eritropoese fetal (MURRAY; ROBERTS, 2007) constatada pelo teste de Kleihauer. A cada transfusão ocorre decréscimo de 15% no total de hemácias do tipo fetal e o bloqueio na hematopoiese torna-se evidente após a terceira transfusão (MOISE, 2002).

Apesar da melhora da sobrevida fetal após a transfusão, mantém-se a busca pelo desenvolvimento e a incorporação de novos métodos não-invasivos que diminuam os riscos associados aos procedimentos invasivos e à sua repetição.

2.6 Hemácias do tipo adulto na circulação fetal

As hemácias do tipo adulto apresentam características físicas distintas das fetais (LOBATO; SONCINI, 2007).

Na circulação fetal, para compensar as hemácias do tipo fetal, observa-se que o 2,3-DPG eleva-se. Junto à $p\text{CO}_2$ do sangue arterial, o valor de pH torna-se o principal mecanismo mediador da concentração do 2,3-DPG (TORRES *et al.*, 2001).

As hemácias do tipo adulto maduras, incapazes de realizar atividade proliferativa, perdem a capacidade de efetuar mitose (CINGOLANI; HOUSSAY, 2004). Contudo, quando transfundidas, mantêm a capacidade de regenerar seu conteúdo de 2,3-DPG mais rapidamente que as do próprio feto (MURRAY; ROBERTS, 2004). O 2,3-DPG aumenta ainda mais na circulação de fetos anêmicos, independentemente do tipo de hemácia, com ou sem história anterior de transfusão sanguínea (LESTAS; BELLINGHAM; NICOLAIDES, 1989). Essa resposta à modulação do 2,3-DPG sobre a cinética de saturação do O_2 , menor do que na adulta não demonstrou correlação do seu comportamento com o peso e a zigocidade fetal, pela semelhança observada entre gêmeos (ZANICHELLI *et al.*, 1995).

O sangue fetal possui perfil leucocitário com predomínio de linfócito, diferentemente do sangue adulto materno no qual predominam os neutrófilos. Como a hemácia do tipo adulto possui a capacidade de liberar citocinas pró-inflamatórias, favorecendo a produção de neutrófilos, surge à possibilidade de que uma reação inflamatória se instale na circulação fetal após a transfusão intra-uterina. A administração de corticóide previne esse efeito indesejável, pela inibição das citocinas (MCFAUL; BOWMAN; VILLA, 2000).

Após as transfusões intra-uterinas, constata-se baixo valor do pH (pH, 6,90–7,00) do sangue fetal na presença das hemácias do tipo adulto, que possivelmente participa da etiologia da acidemia relativa (NOMURA *et al.*, 2003). Segue-se também diminuição das plaquetas de 50%, pela hemodiluição, pela indução de fatores de estresse ou por marginalização, além do aumento dos monócitos e granulócitos em relação às plaquetas (VIETOR *et al.*, 1998).

A correção da anemia fetal permite melhorar a função cardíaca e eliminar a hipoxemia. A transfusão intra-uterina ainda reduz o título dos anticorpos maternos, remove hemácias fetais sensibilizadas que se tornam fonte de bilirrubina e também a hiperbilirrubina não-conjugada, antes da sua difusão para os tecidos (LUBAN *et al.*, 2004). Na gestação, com a circulação placentária preservada, essa bilirrubinemia não atinge taxas elevadas.

Na anemia, com a limitação do transporte de O₂, a P₅₀ aumenta. A P₅₀ representa a pO₂ requerida para se alcançar saturação de 50% com o valor do pH de 7,40 a 37°C. Seu aumento diminui a afinidade da hemoglobina com o O₂ (CONNIEC, 1998), como já foi observado nos nascidos que necessitaram de transfusão intra-uterina durante a primeira semana de vida (DE HALLEUX *et al.*, 2002).

Após a primeira transfusão intra-uterina, o efeito da hemácia do tipo adulto exibe pequena duração devido à permanência ainda de anticorpos aderidos nas hemácias fetais. Mas, o rápido desaparecimento da hemácia do tipo fetal irá requerer menor intervalo da transfusão subsequente. Jones *et al.* (1986) preconizaram que as hemácias do tipo adulto possuem menor sobrevida, em torno de 10 dias, na circulação de fetos anêmicos. Em contrapartida, Pattison e

Roberts (1989) afirmaram que a sobrevivência das hemácias do tipo adulto foi semelhante à sobrevivência na circulação adulta. Contudo, prevendo-se, pelo estudo de Bard e Widness (1997), que após a transfusão intra-uterina metade das hemácias do tipo adulto permanece na circulação fetal por 30 dias, com queda de 2% ao dia (EGBERTS, 1998), a circulação fetal, então, após várias transfusões, manter-se-á com hemácias do tipo adulto, que não são susceptíveis ao processo hemolítico.

As transfusões intra-uterinas promovem mudanças nas propriedades reológicas do sangue fetal (WELCH *et al.*, 1994), com aumento do hematócrito, que se correlaciona com a concentração de hemácias do tipo adulto na circulação fetal, mas sem que a concentração de proteínas do plasma (principalmente o fibrinogênio) se altere. O volume transfundido, além de levar ao aumento da viscosidade do sangue, ocasiona a expansão da circulação feto-placentária e o aumento da concentração da hemoglobina, com conseqüente diminuição do retorno venoso e alteração das características físicas do sangue fetal, uma vez que ocorre sua substituição.

Quando comparadas com as hemácias do tipo fetal, as do tipo adulto apresentam redução da capacidade de deformação, pelo aumento da rigidez das membranas. Essa redução pode ser ocasionada por fatores próprios das células transfundidas ou mesmo pelo meio fetal. Estudos demonstram que essa diminuição está relacionada ao aumento das taxas do colesterol convertido em fosfolípidios na circulação fetal. As hemácias sofrem estresse mecânico durante sua lenta passagem pelos capilares sinusóides hepáticos e esplênicos, que acarretam a possibilidade de fagocitose. O aumento da viscosidade intracelular proveniente das altas concentrações de hemoglobina na célula vermelha possibilitará a perda da capacidade das hemácias transfundidas de se deformarem (EGBERTS; HARDEMAN; LUYKX, 2004).

Por sua maior rigidez, as hemácias com baixa capacidade de deformação teriam baixa capacidade de agregação (NASH; MEISELMAN, 1985). No entanto, eritrócitos com alta viscosidade citoplasmática e, conseqüentemente, baixa capacidade de deformação apresentaram agregação maior do que células mais

novas, além da alta capacidade de deformação (BASKURT; MEISELMAN, 1997) quando presentes na circulação fetal (EL BOUHMADI *et al.*, 2000). Vários estudos indicam que o fenômeno de agregação requer grandes áreas de membrana para contato entre as células. Para Mc Faul, Bowman e Villa (2000), o comportamento do plasma de sangue fetal incubado com hemácias do tipo adulto exibe atividade quimiostática e possuem capacidade de estimular as células do endotélio da veia umbilical a se tornarem aderentes aos neutrófilos.

Como a pressão oncótica intravascular aumenta após a transfusão intra-uterina, trazendo mais líquido para o espaço intravascular proveniente do terceiro espaço, facilita-se o mascaramento da anemia. No feto com anemia grave, comumente há maior volume de fluido intravascular como forma de compensar a anemia (APKON, 1995) e após a transfusão. Com a elevação do hematócrito, mecanismos compensatórios podem levar à retração do volume intravascular, com concentração do sangue, ocasionando declínio do hematócrito em mais tempo do que o esperado (LOBATO; SONCINI *et al.*, 2007).

No intervalo de duas semanas entre as transfusões, a média da concentração da hemoglobina celular das hemácias do tipo adulto não aumenta como seria esperado, mas diminui, pelo seu rejuvenescimento, o que reflete o esgotamento das enzimas eritrocitárias e conseqüente hemólise das hemácias “envelhecidas” (HUISMAN; EGBERTS, em 2000). A vida média da hemácia do tipo adulto transfundida diminui em fetos com anemia grave, por conseqüência da redução dos protetores antioxidantes do plasma de fetos D positivo (EGBERTS, 2000) quando comparada ao de adultos. De Bôer *et al.* (2008) enfatizaram que recém-nascidos com DHPN submetidos ou não à transfusão intra-uterina necessitam de maior volume na transfusão pós-natal.

A existência de hemácias do tipo adulto na circulação fetal associada ao desenvolvimento de retinopatia (INDER *et al.*, 1997) e da doença pulmonar (ANDERSEN, 2001) na infância tornaram-se motivo para considerar a imunomodulação promissora no tratamento da DHPN (MOISE 2005). Contudo, Harper *et al.* (2006) não encontraram alterações neurológicas das crianças

submetidas à transfusão intra-uterina para o tratamento da DHPN, quando comparadas às crianças do grupo-controle.

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

3 OBJETIVOS

- Verificar a relação entre a concentração de hemácias do tipo adulto no sangue fetal e a medida do ICF.
- Verificar a relação entre a concentração de hemácias do tipo adulto no sangue fetal e os parâmetros gasométricos (pH, SO_2 , pO_2 , pCO_2 , HCO_3 e BE).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Do período de abril de 1998 a janeiro de 2007, realizou-se um estudo observacional longitudinal a partir do seguimento de 85 gestantes selecionadas entre 145 gestantes isoimunizadas cujos fetos com risco de anemia apresentavam critérios para a realização de transfusão intra-uterina. As gestantes foram encaminhadas do Ambulatório Carlos Chagas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e acompanhadas no Centro de Medicina Fetal do HC-UFMG, de acordo com o protocolo desse serviço.

Foram realizadas, no total, 275 transfusões. Em média, cada gestante foi submetida a 3 procedimentos. Cada cordocentese foi considerada um caso neste estudo. Por se tratar de uma pesquisa de seguimento, apenas gestantes com indicação a mais de uma transfusão participaram. Os dados obtidos foram coletados em formulário próprio (APÊNDICE A) e armazenados.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Gestantes isoimunizadas por antígenos eritrocitários cujos fetos apresentavam indicação para mais de um procedimento de transfusão intra-uterina, de acordo com protocolo do serviço.
- Gestantes com seguimento do pré-natal no serviço até o nascimento do filho no HC-UFMG.

4.1.2 Critérios de exclusão

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

4.1.3 Caracterizações e distribuições das gestantes e dos casos

As pacientes foram caracterizadas conforme a idade materna e gestacional, a paridade e o número de abortos anteriores, no momento da primeira transfusão.

Na TAB. 1 verifica-se, nas pacientes, a média da idade materna e da IG. A IG esteve compreendida entre a 20^a e a 34^a semanas, determinada pela data do último período menstrual relatada na anamnese e conferida pela biometria fetal realizada em exame ultra-sonográfico na primeira metade gestacional.

TABELA 1

Distribuição quanto à idade materna e gestacional, paridade, gestação e abortos, na inclusão ao estudo

	Média	Mediana	Valor Máximo	Valor Mínimo	Desvio-Padrão
Idade materna (anos)	29 anos	30 anos	41anos	19 anos	5,2 anos
Idade gestacional (semanas)	27 sem	27 sem	34 sem	20 sem	3,2 sem
Paridade	2	2	11	0	2,0
Gestações	4	3	9	1	1,7
Abortos	1	0	8	0	1

N=85 gestantes

As gestantes isoimunizadas foram também distribuídas de acordo com o tipo de anticorpo identificado no painel de hemácias e o grupo sanguíneo materno e fetal. Identificaram-se os anticorpos AntiD em todos os casos e a porcentagem predominante de 55% para o anticorpo AntiD na forma isolada (TAB. 2).

TABELA 2

Distribuição das gestantes isoimunizadas pelo tipo de anticorpo detectado no painel de hemácias e suas porcentagens

Tipo de Anticorpos	n
D	47 (55%)
D+C	23 (27%)
D+C+E	4 (5%)
D-c	2 (2%)
D-c-E	2 (2,5%)
D-C-FyA	2 (2,5%)
D+E	1 (1%)
D+Kell*	4 (5%)
TOTAL	85 (100%)

*: Antiatípicos.
N=85 gestantes

Encontrou-se o tipo sanguíneo materno e fetal, com predomínio do grupo sanguíneo O nas 85 gestantes (44%) e nos fetos (54%), conforme apresentado da TAB. 3.

TABELA 3

Distribuição dos casos pelo tipo sanguíneo materno e fetal incluídos no estudo

Tipo sanguíneo Materno	N	Tipo sanguíneo Fetal	N
O	37(44%)	O	45 (54%)
A	36 (42%)	A	24 (28%)
B	8 (10%)	B	15 (18%)
AB	4 (4%)		
TOTAL	85 (100%)		84 (100%)

N= 85 gestantes

4.2 Métodos

As gestantes incluídas no estudo submeteram-se a exames de ultra-sonografia para as medidas do DBVE e do CF fetal, com posterior realização de cordocentese, coleta de sangue e seguida de transfusão intra-uterina. O intervalo de tempo máximo entre a ultra-sonografia e a cordocentese foi de seis horas. No estudo determinou-se o déficit de hemoglobina, a concentração de hemoglobina e os valores do parâmetro do equilíbrio ácido-básico (pH, pCO₂, pO₂, SO₂, BE e HCO₃) em amostra de sangue fetal.

Todas as transfusões foram realizadas pela mesma equipe. Não foi administrada sedação materna ou fetal, do mesmo modo que não se utilizaram uterolíticos ou antibióticos. Após o procedimento, as pacientes eram mantidas em repouso, sob observação por 12 horas. Cada avaliação de cordocentese seguida pela análise de sangue fetal e transfusão intra-uterina foi considerada um procedimento ou um caso.

4.2.1 Avaliação ultra-sonográfica

Os exames de ultra-sonografia foram realizados na Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG, utilizando-se o aparelho de ultra-som SONOACE 8000 (MEDSOM®) com sonda setorial de 3,5 MHz e filtro acústico de 100 Hz.

Além das medidas do ICF, o exame de ultra-sonografia confirmou a IG pela biometria fetal, a morfologia e os pesos fetais, além de localizar a placenta e identificar os sinais de comprometimento fetal (HUHTA, 2005). Para elaboração das medidas cardíacas e a razão entre DBVE/CF que compõem o ICF, foi utilizada a rotina proposta por Cabral *et al.* (2008).

4.2.2 Coleta de sangue fetal

Foi realizada a punção do abdome materno e obtenção de 1,0 mL de sangue fetal do cordão umbilical sob visão da ultra-sonografia. Puncionou-se preferencialmente a veia umbilical na inserção do cordão junto à placenta, quando não foi possível em porção intra-hepática ou em alça livre.

Foi utilizado o aparelho de HEMOCUE® (*B-Hemoglobin Photometer HEMOCUE AB; ANGELHOLM SWEDEN*) para a rápida determinação quantitativa da concentração da hemoglobina no sangue, por meio de fotômetro, em parte da amostra do sangue fetal coletado. O restante da amostra foi enviado ao Laboratório Central do HC/UFMG para confirmação da existência de sangue fetal e da concentração de hemoglobina dosada no HEMOCUE®. Foi possível, ainda, determinar os valores gasométricos por técnica convencional e a realização do teste de Kleihauer. Após a realização da transfusão intra-uterina, injetou-se 0,5 mL de água bidestilada para lavar a agulha e aspirou-se 1,0 mL em seringa de insulina para dosagem da hemoglobina no final do procedimento.

4.2.3 Avaliação do equilíbrio ácido-básico

Após a coleta e a homogeneização do sangue fetal na seringa heparinizada, a solução foi encaminhada para determinação dos parâmetros gasométricos em equipamento gasométrico da marca Copenhagen (microdosagem) localizado no Laboratório Central do HC-UFMG.

4.2.4 Contagem das hemácias do tipo adulto

O teste de Kleihauer-Betke foi aplicado, previamente à transfusão, segundo estabelecido pela técnica descrita, para o cálculo da concentração das hemácias do tipo fetal e, então, estabelecido o valor da concentração de hemácias do tipo adulto, por único técnico de laboratório.

4.2.5 Cálculo do déficit de hemoglobina

Foi utilizada como referência para os valores de concentração da hemoglobina em relação à IG a curva de normalidade de Nicolaidis *et al.* (1988a). O déficit da concentração de hemoglobina (Delta) foi calculado de acordo com o proposto pelos mesmos autores.

4.3 Tratamento estatístico

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

As variáveis quantitativas foram descritas pelas medidas de tendência central, média, mediana e medidas de dispersão, desvio-padrão, valor mínimo e máximo para verificação de sua distribuição (APÊNDICE D).

As relações entre as razões do ICF e a concentração de hemácias do tipo adulto foram avaliadas por meio da análise de regressão logística, tratando-se o ICF como variável categórica normal, abaixo de 0,59, ou alterada, acima de 0,59.

As relações de dependências entre as variáveis contínuas, a concentração de hemácias do tipo adulto e os parâmetros da gasometria (APÊNDICE C) foram avaliados por uma técnica de regressão linear univariada e corrigida pelo déficit de hemoglobina e IG em uma análise de regressão múltipla (APÊNDICE D).

A análise estatística e a construção das figuras foram realizadas nos *softwares* MINITAB 14 e MICROSOFT EXCEL. O intervalo de confiança utilizado nas conclusões apresentadas foi de 95%. O nível de significância para uma probabilidade de erro aceita para os testes de hipóteses foi menor que 5% ($p < 0,05$).

4.3.1 Tamanho amostral

Considerou-se o poder do estudo de 80% (erro Beta de 20%) e o erro Alfa (duas caudas) de 5%, com base nos dados de Soothill *et al.* (1997), que avaliaram o percentual de hemácias do tipo adulto em fetos anêmicos pela DHPN.

A partir da fórmula que estima a proporção entre duas amostras (HULLEY, 2003),

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 (P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2))}{d^2}$$

verificou-se que 75 casos seria o número necessário para a inclusão neste estudo.

4.4 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia (DGO) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e pela Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Parecer nº Ex-ETIC 279/04-A-06), que consta no ANEXO A.

Todas as gestantes participaram voluntariamente após serem informadas quanto ao objetivo, à segurança e ao tipo de procedimento proposto para a realização deste estudo e assinaram o Termo de Consentimento Pós-Informado (APÊNDICE D). Foram respeitados todos os princípios de ética para pesquisa em seres humanos.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterizações e distribuições das gestantes pelo número de procedimentos

Na TAB. 4 as gestantes foram distribuídas quanto ao número de transfusões anteriores realizadas. Do total de gestantes (85), cinco (6%) necessitaram de seis procedimentos. Observou-se média de 3,2 procedimentos por feto, no total de 275 procedimentos.

TABELA 4

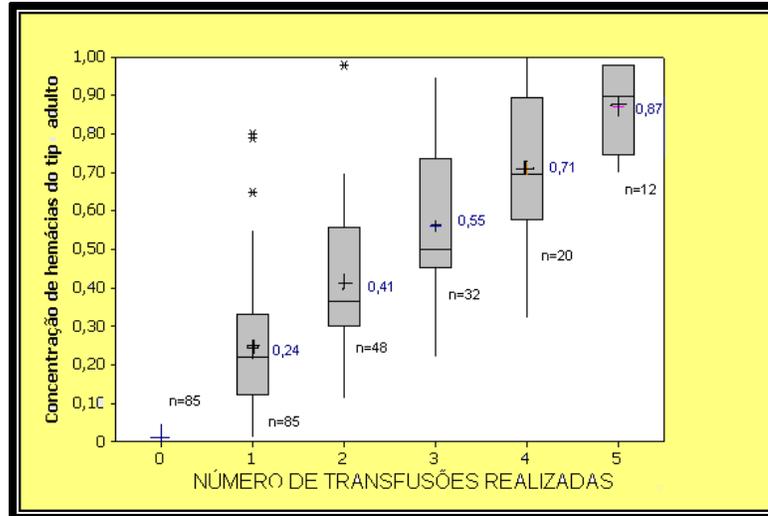
Distribuição das gestantes pelo número de cordocentese realizadas

Cordocentese	Gestantes
2	85 (100%)
3	48 (56%)
4	32 (37%)
5	20 (23%)
6	12 (14%)
7	5 (6%)

N= 85 gestantes

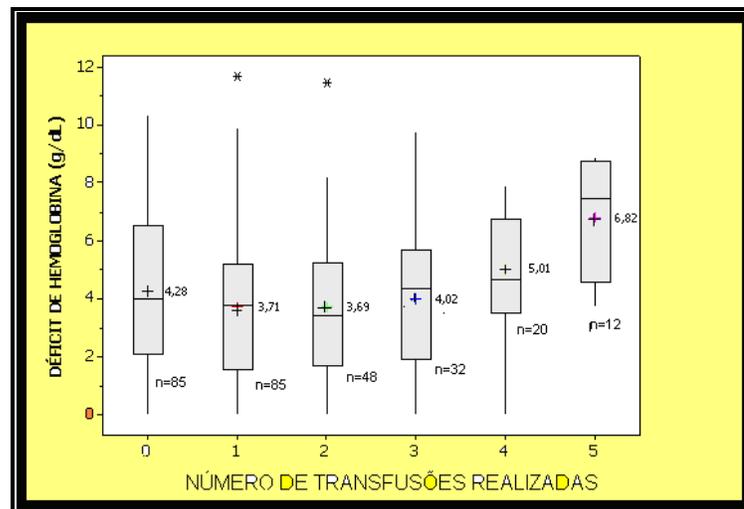
5.2 Caracterizações dos casos pelo número de procedimentos e pelas variáveis estudadas

Os GRÁF. 2, 3 e 4 representam a distribuição das variáveis estudadas pelo número de cordocentese. Verificou-se aumento da média da concentração de hemácias do tipo adulto proporcionalmente ao número de transfusões (zero a 0,97), enquanto que o déficit de hemoglobina apresenta uma alta variabilidade comparando-se todos os procedimentos, com uma curva que decresce até um mínimo após segunda transfusão e a partir deste ponto começa uma curva ascendente. O ICF manteve a média variando em estreita faixa, com valores considerados alterados (0,66 a 0,68).



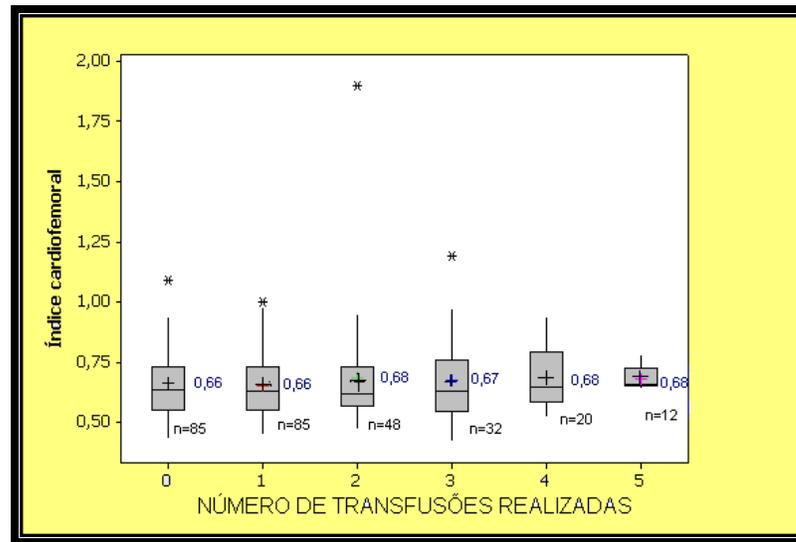
+ corresponde à média, traço na caixa corresponde à mediana

GRÁFICO 2 - Distribuição dos 85 fetos (N) conforme a proporção de hemácias tipo adulto segundo o número de transfusões realizadas.



+ corresponde à média, traço na caixa corresponde à mediana.

GRÁFICO 3 - Distribuição dos 85 fetos (N) conforme valores do déficit de hemoglobina segundo o número de transfusões realizadas.



+ corresponde à média, traço na caixa corresponde à mediana.

GRÁFICO 4 - Distribuição dos 85 fetos (N) conforme os valores do ICF segundo o número de transfusões realizadas

De acordo com os resultados do ICF as 275 transfusões realizadas após as cordocenteses foram distribuídas entre alterado, quando seus valores foram superiores ou iguais a 0,59, e não alterado, quando seus valores foram inferiores a 0,59 (GRÁF. 4). Valores iguais ou superiores a 0,59 revelam bons resultados de sensibilidade (87,2%) para fetos anêmicos não-transfundidos, em 88,0% para fetos com uma transfusão anterior e 94,1% para fetos com duas transfusões anteriores, com déficit de hemoglobina acima de 5 g/dL (CABRAL *et al.*, 2000).

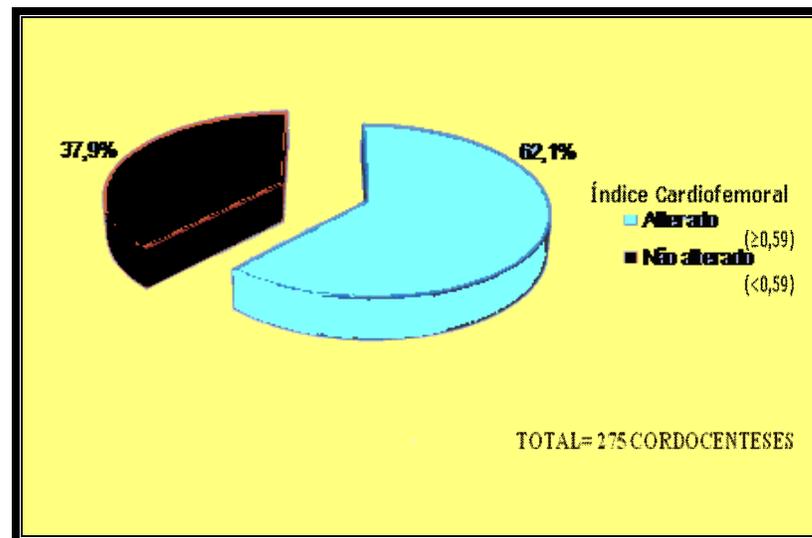


GRÁFICO 5 - Distribuição dos fetos, conforme o ICF, em alterado ($\geq 0,59$) ou não alterado ($< 0,59$) nos 275 procedimentos de cordocentese.

5.3 Concentração das hemácias do tipo adulto e a hemodinâmica fetal

A TAB. 5 apresenta uma análise de regressão logística. A alteração no valor do ICF ($\geq 0,59$) esteve inversamente correlacionada à proporção de hemácias do tipo adulto no sangue fetal. A variável concentração de hemácias do tipo adulto é significativa para explicar a variação do ICF, em categorias normal ou alterado ($p=0,04$). Observa-se que a razão de chances indica que quanto maior a concentração de hemácias do tipo adulto na circulação fetal menor a chance de dilatação cardíaca, medida pelo ICF (RC=0,39, IC 0,15 a 0,97).

TABELA 5

Análise univariada do efeito da concentração de hemácias do tipo adulto na dilatação cardíaca fetal, avaliada pelo ICF, em fetos com risco de anemia.

VARIÁVEIS	Coeficiente	Desvio- padrão	p-valor	Razão de chance	IC
Concentração de hemácias tipo adulto	-0,95	0,47	0,04	0,39	0,15 a 0,97
Constante	-0,23	0,17	0,18

DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; valor-p da regressão: 0,04.

A TAB. 6 apresenta uma regressão logística em que se utilizou as variáveis concentração de hemácias tipo adulto, déficit de hemoglobina e IG para explicar a ausência ou presença de anormalidades no valor do ICF. Observa-se que todas estas variáveis foram estatisticamente significativas para este modelo. Portanto, as covariáveis déficit de hemoglobina e IG não alteraram a associação entre a concentração de hemácias do tipo adulto e a medida do ICF.

TABELA 6

Análise conjunta de fatores associados à dilatação cardíaca fetal, avaliada pelo Índice cardiofemoral, em fetos com risco de anemia.

VARIÁVEIS	Coefficiente	DP	p-valor	Razão de chance	IC
Concentração de hemácias tipo adulto	-1,63	0,69	0,02	0,20	0,05 a 0,76
Déficit de hemoglobina . (g/dL)	-0,63	0,08	<0,0001	1,25	1,12 a 1,41
Idade gestacional (semanas)	0,23	0,06	<0,0001	0,53	0,45 a 0,62
Constante	-4,3	1,59	0,01

DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; valor p da regressão <0,0001.

5.4 Concentração das hemácias tipo adulto e os parâmetros gasométricos na circulação fetal

A TAB. 7 apresenta o resultado de regressões uni variadas na avaliação da correlação entre a concentração de hemácias tipo adulto e os valores de pH, SO₂, pO₂, pCO₂, HCO₃, BE. Encontrou-se uma associação positiva significativa (GRÁF. 5) apenas com o valor de pH (valor-p=0,003), enquanto que com os demais valores a correlação não foi significativa.

TABELA 7

Análise da correlação entre a concentração de hemácias tipo adulto e os valores dos parâmetros da gasometria fetal, em fetos com risco de anemia.

VARIÁVEIS DA GASOMETRIA	Coefficiente de regressão	EP	p-valor (regressão)
pH	0,07	0,02	0,003
SO ₂	-5,1	4,8	0,29
pO ₂	0,59	3,59	0,86
pCO ₂	5,4	3,8	0,16
HCO ₃	-2,2	1,9	0,24
BE	1,80	1,86	0,33

EP: Erro-padrão do coeficiente de regressão; valor- p da regressão: <0,005.

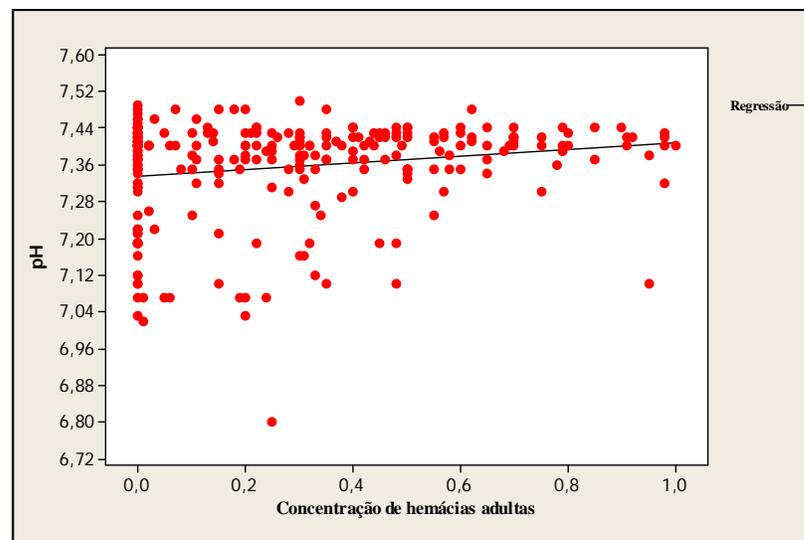


GRÁFICO 6 - Distribuição dos valores do pH do sangue fetal segundo a concentração de hemácias tipo adulto.

A TAB. 8 apresenta a análise de regressão múltipla onde as variáveis concentração de hemácias do tipo adulto, déficit de hemoglobina e IG foram utilizadas para explicar a variável pH. Observou-se que há uma relação positiva da concentração de hemácias do tipo adulto e da IG e o valor do pH, ao passo que o déficit de hemoglobina apresenta uma relação inversa. A IG não foi capaz de alterar as relações entre o pH fetal e a concentração de hemácias do tipo adulto.

TABELA 8

Análise conjunta de fatores associados à melhora do perfil gasométrico, avaliado pelo pH, em fetos com risco de anemia.

VARIÁVEL	Coefficiente	EP	p-valor
Concentração de hemácias tipo adulto	0,07	0,02	0,006
Déficit de Hemoglobina (g/dL)	-0,01	0,002	<0,0001
Idade gestacional (semanas)	0,001	0,002	0,42
Constante	7,30	0,06

EP: Erro-padrão do coeficiente de regressão; valor- p da regressão: <0,0001.

6 DISCUSSÃO

A constante busca por melhor vigilância fetal resulta em um resultado perinatal promissor. O tratamento atual da anemia fetal com a transfusão intra-uterina evita a demanda de oxigênio quando esta supera o suprimento. Pesquisas demonstram a existência de dois mecanismos principais de resposta fetal à anemia: a resposta hematológica e a hemodinâmica. Ainda assim, não se conhece em que grau a composição do sangue fetal com hemácias do tipo adulto tornam-se responsáveis pelas alterações hemodinâmicas circulatórias fetais. Tentou-se estudar o comportamento do sangue com hemácias do tipo adulto dentro da circulação fetal e nas suas reais condições de oxigenação e de hemodinâmica.

Este trabalho possibilitou a utilização de um modelo de substituição do sangue fetal por sangue de adulto, sem restrições éticas, pois é a única alternativa de tratamento do feto anêmico. O teste sorológico de Kleihauer (1956) foi utilizado para identificar e quantificar as hemácias do tipo adulto após a transfusão intra-uterina na circulação fetal, semelhante ao trabalho de Soothill, Nicolaidis e Rodeck (1987). Trata-se de um teste barato, simples, de separação ácida, utilizada em vários países desenvolvidos e disponíveis em nosso meio (BAIOCHI; CAMANO; BORDIN, 2005). Porém, por ser apenas semiquantitativo, apresenta fraca reprodutibilidade (LETSKY; DE SILVA, 1994). Alguns autores defendem seu abandono diante das suas limitações (BROMILOW *et al.*, 1996), mas as técnicas mais sofisticadas, como a de imunofluorescência, utilizadas para a quantificação, apesar de mais específicas, tornam-se dispendiosas e exigem material não disponível na maior parte dos laboratórios (VICENTE *et al.*, 2003).

Ao realizar o teste sorológico de Kleihauer, optou-se pela execução por técnico único do laboratório, por se tratar de um método fortemente dependente de experiência técnica (PORRA *et al.*, 2007).

Estudo de Soothill, Nicolaidis e Rodeck (1987), apesar da distância cronológica e dos critérios de ética atuais que os separam, assemelhou-se ao nosso por utilizar também o teste sorológico de Kleihauer. O delineamento do seu tipo de estudo,

pareado e transversal, difere do nosso, que utilizou estudo longitudinal em vez de analisarem-se somente determinadas faixas, investigando, assim, ponto a ponto, a seqüência dos dados. Esses autores, além do pequeno tamanho de sua amostra (n=26), não demonstraram como calcularam seu valor; e sua análise estatística apresentou-se pouco descrita. Empregaram análise estatística por médias, enquanto que outros usaram análises meramente comparativas (SKUPSKI; WOLF; BUSSEL, 1995). A análise estatística multivariada adotada no presente trabalho adequou-se melhor a uma investigação com mais de uma variável e à correção da influência de cada variável, precedida por uma análise univariada.

A necessidade de transfusões repetidas que ocorrem no feto anêmico de mães isoimunizadas decorre da progressividade do processo hemolítico a que esses fetos estão submetidos. Nesta avaliação, o número de fetos que estiveram sujeitos até a última (sexta) transfusão não ultrapassou cinco. O tamanho do grupo de amostra pode ter influenciado os resultados, assim como a falta do intervalo preciso entre cada transfusão.

Avaliando-se a influência do aumento do volume de hemácias do tipo adulto nos vasos arteriais e venosos de fetos anêmicos, os fetos que apresentavam predominância das hemácias do tipo adulto comparados com amostras de fetos não-transfundidos, no sangue arterial demonstraram mais acidemia com aumento do BE quando comparado ao venoso. Já o sangue venoso demonstrou aumento da pO_2 nas amostras em que predominavam hemácias do tipo adulto (Soothill *et al.*, 1988).

Diante deste e de outros estudos, Vandenbussche *et al.* (1998) apresentaram a maior amostra de fetos, porém, não maior quanto ao número de nossos procedimentos. Analisaram 113 fetos com 214 amostras pareadas pré e pós-transfusional. No sangue arterial encontraram correlação positiva da anemia, avaliada pela correlação da concentração da hemácia do tipo adulto com o pH e correlação inversa com a pO_2 . Na amostra venosa, no entanto, não encontraram correlação do pH com a anemia, mesmo na forma mais grave.

A presente pesquisa, ao contrário da de Soothill *et al.* (1988), Vandenbussche *et al.* (1998) e Thorp *et al.* (1911), somente mensurou os parâmetros do equilíbrio ácido-básico em amostra de sangue venoso devido ao aumento do risco relacionado à punção intra-uterina da artéria do cordão umbilical fetal descrito na literatura. A transfusão intra-uterina, embora relativamente segura como os outros procedimentos invasivos, quando acompanhada da punção arterial e da transfixação do cordão, eleva o risco de complicações mais sérias. A explicação mais plausível das complicações deve-se ao vaso-espasmo local, fator de risco de bradicardia e de sofrimento fetal (VAN KAMP *et al.*, 2005). Já a trombose e a atrofia do vaso ocorrem inadvertidamente em 3,3% dos procedimentos.

Observa-se que alguns estudos não recomendam as análises de amostras venosas isoladas e consideram a amostra arterial mais representativa da condição fetal. Tal fato decorre da possibilidade de acidemia sem que o valor do pH venoso altere-se (THORP *et al.*, 1991). Tanto Huisjes e Aarnoldse (1979) quanto Clymman e Heymann (1999) divergem quanto à boa correlação do pH com as amostras arteriais e venosas do cordão umbilical, sem comprometimento do emprego clínico dos resultados.

A punção arterial não acarreta efeito na pressão sanguínea do feto, mas implica 7,4% de perda fetal em gestantes, decorrente do procedimento (MOUW *et al.*, 1999). Se inadvertidamente, a transfusão pela punção arterial deve ser descontinuada (SMITH *et al.*, 1999).

Realizou-se preferencialmente a cordocentese na porção de inserção placentária da veia umbilical. Como alternativa, foi puncionada a porção intra-hepática da veia umbilical, local empregado por muitos centros europeus, ou em alça de cordão livre (CHAN; LAU; CHUNG, 2006). Quando realizada na porção intra-hepática, mostra-se segura e não eleva a morbidade na DHPN, além de oferecer a vantagem de minimizar as conseqüências da perda sanguínea fetal (SOMERSET *et al.*, 2006). Mesmo que o sangramento intraperitoneal ocorra, com estimativa de 2,3% dos procedimentos, a perda sanguínea originada da circulação fetal reabsorve-se em poucos dias.

Westgren *et al.* (1989) avaliaram 70 amostras sanguíneas coletadas da cavidade cardíaca após transfusões realizadas em 20 fetos com anemia. Seu tamanho de amostra foi inferior ao nosso e o local da coleta da amostra sanguínea tornou-se inviável pelo aumento dos riscos fetais. A cardiocentese trata-se de um método alternativo que facilita o diagnóstico pré-natal, a terapia intravascular, a redução seletiva fetal e a terapia de doenças cardíacas congênitas fetais. Sua utilização, porém, limita-se à impossibilidade de obtenção de outro acesso ou à falha de outros procedimentos (SARNO; WILSON, 2008).

A coleta das amostras sanguíneas fetais para a análise gasométrica foi realizada anteriormente a cada transfusão. Em parte da amostra mensurou-se de imediato a hemoglobina pré-transfusional. Já referiram, baseados em estudos realizados em ovelhas, que é necessário aguardar mais de cinco minutos para a perfeita homogeneização da mistura sanguínea de sangue adulto doador com o sangue fetal (Brace e Anderson, 1973). Outros consideram que se devem aguardar três minutos após a transfusão (MacGregor *et al.*, 1989).

Em nosso estudo, fetos que apresentavam níveis de hemoglobina acima do esperado foram transfundidos com pequena quantidade de sangue enquanto aguardavam o resultado da concentração de hemoglobina, já que mantinham a agulha posicionada no interior do vaso. O estado metabólico fetal no momento do procedimento estabelece importantes riscos aos fetos submetidos à transfusão e que apresentem acidemia, ao provocar mais redução do pH e, na dependência da magnitude dessa alteração, efeitos deletérios da acidose tecidual. Assim, a própria terapêutica instituída contribuiria para a piora transitória do quadro de acidemia.

As pesquisas de Nicolini *et al.* (1988), Nomura *et al.* (2003) e Westgren, Lingman e Stangenberg (1994) concluíram que a provável etiologia da acidemia relativa ocorre pela diminuição do pH no sangue adulto de doador após a transfusão. Possivelmente, o curto intervalo da transfusão para a coleta da amostra interferiu nos resultados e relacionou-se ao sangue utilizado na transfusão (WEINER *et al.*, 1991). Mas o prolongamento do tempo do procedimento relaciona-se com altas taxas de perdas fetais (SKUPSKI; WOLF; BUSSEL, 1995).

Nicolini *et al.* (1988) avaliaram 72 amostras de 34 fetos anêmicos e encontraram queda no pH (valor-p=0,037) e no BE, com elevação da média do pCO₂. Nomura *et al.* (2003) avaliaram oito amostras de sangue de cinco fetos e em todos os casos verificou-se queda nos valores do pH, com redução média de 0,09 (DP=0,02). A expansão volêmica superior a 50% após a transfusão fetal demandará certo período para o retorno da homeostase fetal de tempo (FARINA *et al.*, 2000).

Hemácias do tipo adulto maternas não foram aqui utilizadas nas transfusões intra-uterinas para correção da anemia fetal. Alguns centros de Medicina Fetal já utilizam sangue materno como sangue doador. Ao comparar-se hemácias maternas do tipo adulto doadoras e de outros doadores não familiares, não encontraram diferenças nas taxas de declínio das hemácias no meio fetal até a 33^a semana de gestação (El Azeen *et al.*, 1997). Somente 35% das mães que desejavam doar sangue para a transfusão encontravam-se habilitadas para tal, pois as mães biológicas e, em particular, as múltiparas apresentavam risco em potencial no plasma, que continha anticorpos estimulados pela gestação que poderiam reagir com antígenos fetais de origem paterna (Strauss *et al.*, 2000). Entretanto, as doações de hemácias produzem reticulocitose materna, que aumentam o tempo médio de vida das hemácias doadoras e possivelmente reduzem o número total de transfusões fetais necessárias (Moise, 2002). Cuida-se para que se lavem as hemácias maternas utilizadas e retire-se qualquer soro contendo anticorpos antiD (MOISE, 2002), com a mínima manipulação possível (GIBSON *et al.*, 2004).

O aumento dos níveis de Beta₂ microglobulina sugere resposta imunomoduladora do feto ao antígeno do leucócito do sangue doador não-materno (Radunovic *et al.*, 2003). As hemácias do tipo adulto maternas minimizariam as chances de expor o feto a novos antígenos de doadores (SANTOS *et al.*, 2005), além de não utilizarem anticoagulantes. Também constataram vantagens, como a diminuição em torno de 50% das chances de desenvolverem-se novos antígenos maternos e de expor o feto a novos antígenos de doadores, por se tratar de sangue fresco e pela possibilidade de ser adquirido rotineiramente (Schonewille e Van De Watering, 2007).

Pesquisas futuras utilizando sangue doador materno reduzirão os fatores de viés e possibilitarão respostas interessantes, pela avaliação do comportamento das hemácias do tipo adulto materno e suas mudanças no compartimento sanguíneo fetal em relação às hemácias de doadores não-familiares.

Na eventual hipótese de transfundir sangue com hemácias do tipo fetal, esbarra-se nas desvantagens de sua maior afinidade com o O₂, diminuição de sua vida média, fragilidade mecânica de suas membranas e grande perda de potássio a 37°C ou quando estocado a 4°C (OSKI; NAIMAN, 1966).

Na presente investigação utilizaram-se hemácias do tipo adulto não irradiado, rotina do serviço, e o filtro de leucócitos. Com o filtro leucocitário, os riscos de reação imunológica aos linfócitos transfundidos reduzem-se, apesar da irradiação prévia eliminar esse risco. Mas nunca se considera zero a possibilidade de que ocorra tal reação, levando-se em conta a deficiência do sistema imunológico fetal (WU; STACK, 2007). As hemácias do tipo adultas transfundidas, quando irradiadas, podem modificar a diferenciação da colônia formadora de unidade blástica eritrocitária (BFU-E) e ter sua vida média diminuída em função da lesão celular sofrida (ANAND *et al.*, 1997). No preparo do sangue doador adulto utilizado na transfusão intra-uterina, alguns centros de Medicina Fetal incorporam a irradiação prévia com 2.000 rads por unidade, reduzindo a exposição a outros antígenos. A irradiação gama acarreta pequena elevação na hemoglobina livre e na hemoglobina metilada (KATZ *et al.*, 1996), mas, como a enzima metilhemoglobina reductase mantém-se continuamente reduzindo a metilhemoglobina em hemoglobina livre, esse pequeno aumento não se torna significativo.

Diferindo dos achados referenciados na literatura, avaliou-se a influência da concentração de hemácias do tipo adulto pelo déficit de hemoglobina em vez de analisar pela concentração de hemoglobina, devido à maior correlação com o conceito de anemia fetal e por não incorporar influências como peso e IG. O déficit de hemoglobina considera a magnitude na queda de hemoglobina de mais

importância do que a diminuição isolada nos valores absolutos (NICOLAIDES *et al.*, 1988a). Déficit de hemoglobina mais alto traduz-se em piora da anemia.

Recorremos a um método de diagnóstico não-invasivo da anemia fetal e utilizamos a avaliação do ICF. Método fácil e sem grandes custos na avaliação da DHPN, seu emprego cresce em importância em virtude das possíveis complicações da cordocentese. A utilização da avaliação dopplerfluxométrica, como método não invasivo no estudo da hemodinâmica fetal, não se aplica de maneira semelhante aos fetos transfundidos e não-transfundidos (DEREN; ONDEROGLU, 2002; SCHEIER *et al.*, 2006), embora existam trabalhos conflitantes (MARI *et al.*, 2005). No presente estudo, considerou-se a indicação oportuna da cordocentese na transfusão intra-uterina e empregaram-se os valores do ICF na identificação precoce dos fetos acidóticos pela DHPN. A adição desse índice na avaliação melhorou o entendimento das modificações fetais e da forma como foram acompanhadas essas gestações.

Alguns achados descritos demonstraram melhor desempenho cardíaco com a diminuição da viscosidade, melhorando o aporte adequado de oxigênio aos tecidos fetais. Consideram que à medida que se elevam as concentrações de hemácias do tipo adulto, aumentam-se o padrão de oxigenação tecidual, a resistência periférica pela expansão da volemia e o aumento da viscosidade (Fumia, Edelstone e Holzman, 1984). O aumento da viscosidade, porém, não se compara ao da hemácia do tipo fetal, pela diferença do VCM.

Nos presentes resultados, o aumento da proporção de hemácias do tipo adulto foi significativa para explicar o ICF na regressão logística (TABELA 5) univariada (coef. -0,95; valor-p=0,04) e isoladamente na análise multivariada (coef. -1,63; valor-p=0,02) e quando corrigida (TABELA 6) pelas demais variáveis (valor-p=<0,0001). Considerou-se a análise adequada, em se tratando da estreita faixa em que variam os valores do ICF, variável resposta categórica e dicotômica, e dividiu-se em grupos: alterado e não-alterado. Constatou-se que à medida que se elevam as proporções de hemácias do tipo adulto no sangue fetal, ocorre diminuição da dilatação cardíaca, o que reflete melhor desempenho cardíaco

fetal. Assim, a elevação da concentração das hemácias do tipo adulto no sangue fetal agiu como fator de proteção para a dilatação cardíaca (OR=0,39).

Revisão da literatura feita de 1966 até 2007 não encontrou publicação referente à associação do progressivo aumento da concentração de hemácias do tipo adulto na circulação sanguínea de fetos transfundidos avaliados pelos valores do ICF.

A avaliação de Cabral *et al.* (2005) revelou correlação inversa e significativa entre o ICF e a anemia fetal (valor-p=0,001), com 80,9% de sensibilidade e 83,1% de especificidade, e pela análise de regressão verificou-se correlação significativa entre o ICF e os valores do déficit de hemoglobina (valor-p=0,001). Outro estudo também evidenciou correlações positivas e significativas entre os valores do ICF e o déficit de hemoglobina (valor-p=<0,001) nos grupos de fetos com DHPN sem transfusões anteriores e naqueles já transfundidos (Hanan, 2007). Mas esses estudos não avaliaram a influência da concentração de hemácias do tipo adulto e dos parâmetros do equilíbrio ácido-básico no sangue fetal.

Além da correlação da concentração de hemácias do tipo adulto com um marcador ultra-sonográfico, foi verificado o comportamento fetal, sob o ponto de vista gasométrico de sua capacidade de manter o estado da vitalidade fetal e de contribuir na avaliação da resposta cardíaca fetal. Este estudo possibilitou salientar como esses fetos lidam com processos de compensação do volume sanguíneo circulante com hemácias do tipo adulto. Para tal, recorreu-se aos mais importantes parâmetros gasométricos em amostras de sangue venoso do cordão umbilical.

Nesta investigação não se constatou relação da concentração de hemácias do tipo adulto com os parâmetros gasométricos, exceto com o pH, ao serem estudados os mais importantes parâmetros, sem valorização de um em detrimento do outro. Realizou-se a mensuração dos níveis gasométricos diretamente na amostra, sem que fosse necessário utilizar cálculo computacional (ROEMER, 2005b).

No feto em equilíbrio metabólico, a concentração alta da hemoglobina fetal possibilita o transporte de mais oxigênio por unidade de volume e a maior

afinidade da hemoglobina pelo oxigênio permite que a saturação do sangue da veia umbilical seja mais elevada que a das veias uterinas.

Nos fetos anêmicos, os valores do 2,3-DPG encontram-se mais elevados do que nos adultos, demonstrando menor resposta da hemoglobina fetal. Nesses fetos, questiona-se se a reposição do sangue com hemácias do tipo adulto sem anticorpos e se também o comportamento dessas hemácias estariam envolvidos na melhor resposta de fetos anêmicos transfundidos (SOOTHILL *et al.*, 1988).

A vasodilatação periférica, comumente observada nos casos de restrição de crescimento intra-uterino, nunca foi demonstrada nos fetos humanos anêmicos (FUMIA; EDELSTONE; HOLZMAN *et al.*, 1984). Contudo, prevê-se que a vasodilatação inicial pela transfusão, estimando-se que histologicamente as veias no feto apresentam quase a mesma quantidade de músculo liso do que as artérias, respondam venosa e arterialmente de maneira semelhante. Desta forma, causam aumento da SO_2 , do enchimento do ventrículo esquerdo, do débito cardíaco, do débito urinário e diminuição do déficit de bases. Já a diminuição inicial do 2,3-DPG na hemácia do tipo adulto após a transfusão se normalizará após 24 horas.

Diferentes e vários fatores ocorrem durante a gestação, o trabalho de parto e o parto e possivelmente afetam em proporção diferente a gasometria das amostras do sangue de cordão. Os trabalhos na literatura que reportam resultados obtidos de recém-nascidos que quando fetos foram transfundidos, pelos diferentes fatores a que foram expostos, não foram considerados porque não permitem a validação dos presentes resultados.

Pela análise de regressão univariada (coef. 0,07; valor-p=0,003), apurou-se relação positiva da concentração de hemácias do tipo adulto no sangue fetal com o valor do pH e que se traduz na melhora do pH com o aumento da concentração de hemácias do tipo adulto (TABELA 7). Desta forma, independentemente das variações da característica da curva de dissociação da oxihemoglobina da hemoglobina do tipo adulto e fetal (ITSKOVITZ; WYNN, 1986; PARER; BEHRMAN, 1967), a concentração da hemácia do tipo adulto apresentaria menos

afinidade pelo O_2 e elevada difusão através das membranas e do transporte para os tecidos, quando preservado o fluxo sanguíneo umbilical.

Soothill, Nicolaides e Rodeck (1987) adotaram, para definição da anemia, a redução dos valores do pH abaixo de 7,3 na análise de amostras do sangue arterial, diante de hidropisia fetal e anemia grave antes da transfusão. Obtiveram correlação positiva significativa entre a concentração de hemoglobina do tipo adulto e os valores do pH (valor-p=0,036) e reduzida correlação com os valores do HCO_3 (valor-p=0,069). Nas amostras de sangue venoso fetal não registraram diferença entre os valores do pH nem mesmo quando corrigidos pela IG. Ainda assim concluíram pela melhora da oxigenação fetal tecidual pela hemácia do tipo fetal.

A acidemia patogênica definida quando o pH arterial é inferior ou igual a 7,0 e do BE acima de -12mEq/L (ANDRÉS *et al.*, 2001) difere da acidemia fetal que se instala após a transfusão (Nomura *et al.*, 2003). Posteriormente à transfusão intra-uterina instala-se uma acidemia relativa que precede o nível transfusional. Já a acidemia relacionada ao sofrimento fetal representa o valor absoluto do pH, que atinge valores inferiores a 7,2 (NOMURA *et al.*, 2003).

O transporte de CO_2 regulado primariamente pela circulação materno-fetal tem elevada constante de difusão, 20 vezes mais que a do O_2 , acontecendo, assim, rápida transferência placentária de CO_2 de uma circulação para outra. O pH regula o equilíbrio entre esses três compartimentos, descrito pela equação de Henderson-Hasselbach. O acúmulo de CO_2 no período de acidose ou pré-acidose na circulação fetal pode determinar queda do pH e, conseqüentemente, maior dissociação do O_2 pela hemoglobina fetal, o que caracteriza o efeito Bohr (NOMURA *et al.*, 2003).

Soothill *et al.* (1988) encontraram diminuição importante do valor do pH em amostras de sangue arterial quando comparado ao venoso fetal. Ressaltaram o pO_2 venoso com valor 4,8 mmHg mais elevado em amostras do sangue dos fetos pós-transfundidos nos quais predominou a hemácia do tipo adulto quando comparados aos não-transfundidos. Porém, na análise multivariada, os valores de

pCO₂, BE e HCO₃ em amostras de sangue venoso fetal, quando corrigidos pela IG, não apresentaram correlação.

Os parâmetros do pH, do HCO₃ e do BE, quando combinados, estimam indiretamente a oferta de O₂ e a perfusão tecidual. Nicolaidis, Thilaganathan e Mibashan (1989) relatam queda da pO₂ e do pH do sangue fetal somente em fetos com anemia grave. Contudo, evidências na literatura destacam situações capazes de determinar hipoxemia e acidose, com menos repercussão sobre o pH e déficit de bases, e assim mesmo capazes de determinar lesão neuronal (KORST; PHELAN, 1999).

Na avaliação do pH pela análise estatística de regressão multivariada (valor-p=<0,0001), quando corrigido isoladamente pelo déficit de hemoglobina, foi verificada a influência inversa da anemia (coef. =-0,01; valor-p=<0,0001), que se traduz pela diminuição do pH com a piora da anemia, como já seria o esperado (TABELA 6). Com o agravamento da anemia, maiores volumes de sangue transfundidos tornam-se necessários e estimados na diferença entre a hemoglobina esperada e a encontrada. A relação positiva, quando analisada isoladamente, da concentração de hemácias do tipo adulto com o valor do pH (coef. 0,07; valor-p=0,006) manteve-se.

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

Vandenbussche *et al.* (1998) descreveram a diminuição, em média, de 0,05 no valor do pH após a transfusão em fetos anêmico. Silva (2004) estudou a correlação do nível de hemoglobina no sangue fetal com os valores gasométricos em amostras de 79 fetos e concluiu que a queda na concentração da hemoglobina apresenta correlação com a redução do pH. Ambos não avaliaram a correlação do pH com a concentração de hemácias do tipo adulto.

Ao analisar 26 amostras de sangue de fetos colhidas pela técnica de punção intracardíaca após um minuto da transfusão intracardíaca, Westgren *et al.* (1989),

por meio de um estudo transversal, enfatizaram correlação direta entre os níveis da hemoglobina com os valores do pH (valor-p=0,006) e HCO_3 (valor-p=0,015) e correlação inversa com os valores do BE (valor-p=0,002). Pela análise de regressão multivariada, foram considerados os valores da hemoglobina, a concentração de hemácias do tipo adulto e as do tipo fetal e os valores dos diferentes parâmetros do equilíbrio ácido-básico. Essa análise revelou relação positiva entre a concentração de hemácias do tipo adulto e os valores da pO_2 (valor-p=0,047), mas sem relação com os demais parâmetros avaliados HCO_3 (valor-p=0,27) e BE (valor-p=0,64), concluindo-se pela impossibilidade de diferença significativa entre a predominância da hemácia do tipo adulto e da fetal.

Os valores da pO_2 (valor-p=0,86) e da pCO_2 (valor-p=0,16) aqui encontrados, gases de elevada capacidade de difusão pela barreira placentária, não apresentaram relação com os valores da concentração de hemácias do tipo adulto na análise de regressão univariada (TABELA 7). Pela análise de regressão multivariada, isoladamente, o valor da concentração de hemácias do tipo adulto manteve-se sem exibir relação com a pO_2 (valor-p=0,60) e o valor da pCO_2 (valor-p=0,27) mesmo quando corrigida pelas demais variáveis, pO_2 (valor p=0,86) e pCO_2 (valor-p=0,35) que consta no APÊNDICE C.

O oxigênio é um importante gás para a função normal dos tecidos orgânicos e necessário à realização dos processos metabólicos; e o dióxido de carbono resulta do produto final do metabolismo normal. A determinação das pressões parciais desses gases (pCO_2 e pO_2) no sangue arterializado informa sobre a capacidade de transferência de gases. Nada propõe, entretanto, em relação à adequada perfusão dos órgãos do paciente. Nota-se que os achados clínicos associados à anemia e aos valores do O_2 disponível melhoraram após transfusão de hemácias do tipo adulto (Wardrop *et al*, 1978). Mesmo em caso de anemia grave a pO_2 e a pCO_2 permanecem inalteradas (Nicolaidis, Thilaganathan e Mibashan, 1989). Outros autores também não conseguiram reproduzir os resultados obtidos por Wardrop *et al*. (1978) e poucas são as publicações, até o momento, que tratam das alterações dos parâmetros gasométricos em procedimento de transfusão intra-uterina para o tratamento da anemia fetal (LEITE, 2007).

A essência bioquímica de vida animal traduz-se pela oxidação, tendência geral das reações bioquímicas dos tecidos vivos. O valor da pO_2 após a transfusão intra-uterina, dentro de limites normais, provavelmente reflete as trocas gasosas no território placentário com seus fluxos. Em nossos resultados, como não houve acúmulo de CO_2 na circulação fetal, não se estabeleceu queda do valor do pH. Tais achados sugerem adequada transferência gasosa proporcionada pelo volume e pela substituição das hemácias do tipo fetal pela hemácia do tipo adulto.

Os tecidos provavelmente compensam o BE, assim, não foi encontrada correlação da concentração de hemácias do tipo adulto com o valor do BE (valor- $p=0,33$) em uma análise de regressão univariada (TABELA 7). Na análise multivariada, manteve-se a falta de correlação em análise isolada (valor- $p=0,39$) concentração de hemácias do tipo adulto ou após ser corrigida pelas demais variáveis (valor- $p=0,14$). Contudo, isoladamente determinou associação inversa com o déficit de hemoglobina (coef. $-0,41$, valor- $p=0,03$), ou seja, com o agravamento da anemia o BE reduz-se ainda mais, o que já se espera na existência da anemia fetal (APÊNDICE C).

Também não se evidenciou associação da concentração de hemácias do tipo adulto com os valores do HCO_3 (TABELA 7) pela análise de regressão univariada (valor- $p=0,24$); ou mesmo isoladamente (valor- $p=0,65$) na análise de regressão multivariada ou quando corrigida pelas demais variáveis (valor- $p=0,39$), que consta no APÊNDICE C.

Westgren, Lingman e Stangenberg (1994) procederam à avaliação do equilíbrio ácido - básico em 157 fetos pela amostra de sangue coletado anteriormente a cada transfusão fetal, tanto na veia umbilical quanto na cavidade cardíaca fetal. Constataram seus padrões normais até a redução de 50% da concentração da hemoglobina. Os valores da pO_2 e a SO_2 não se alteraram na amostra da veia umbilical. Desta forma, referiram a falta de correlação desses parâmetros com o aumento da concentração de hemácias do tipo adulto, embora não avaliassem a progressiva substituição das hemácias do tipo fetal pelas do tipo adulto.

Skupski, Wolf e Bussel (1995) justificaram a diminuição do BE considerando-o um parâmetro que apresenta variação, após a transfusão, pelo maior consumo das bases tampões. Semelhante diminuição ocorreu nos valores do pH e pO_2 do sangue da veia umbilical fetal, com aumento das concentrações de pCO_2 , indicando haver acidemia e hipoxemia relativas após o procedimento. Já Nomura *et al.* (2003) referenciaram variação negativa na concentração de HCO_3^- (média = -2,25 mEq/L), com redução nos valores do BE (média = -3,75).

A concentração de hemácias do tipo adulto não demonstrou influência com os valores da SO_2 (valor-p=0,29) pela análise univariada (TABELA 7), o que se manteve na análise multivariada isoladamente (valor-p=0,76), que consta no APÊNDICE C.

A análise de regressão multivariada da concentração de hemácias do tipo adulto, quando corrigida pela IG, não mostrou influência nos parâmetros do equilíbrio ácido-básico. Em concordância com o estudo transversal de Westgren *et al.* (1994) ao avaliarem as amostras em dois grupos, com 0% e com mais de 95% de concentração de hemácias do tipo no sangue fetal.

Provavelmente, por ser uma variável de pouca importância e pela transição no desenvolvimento na hemodinâmica fetal ocorrer entre a 28^a e a 32^a semanas, quando se eleva ao máximo o fluxo sanguíneo pulmonar (RANASEN *et al.*, 1996), ou pela mudança simultânea na sensibilidade ao oxigênio na vasculatura pulmonar, a IG já se encontra identificada nos fetos pela predominância da hemácia do tipo adulto ou fetal.

A reposição de hemácias do tipo adulto possibilita que a afinidade com o O_2 preserve-se intra-útero (BATTAGLIA; MAKOWSKI; MESCHIA, 1969), com as hemácias mantendo suas propriedades de liberação de O_2 por 56 +/- 21 dias na circulação fetal (NOVYS *et al.*, 1971).

Como o sangue circula por todos os tecidos, algum equilíbrio pode ser esperado entre as concentrações gasométricas no sangue e nos tecidos após a transfusão fetal. O aumento do pH em nosso achado leva a supor que a perfusão manteve-

se adequada, apesar dos parâmetros de equilíbrio ácido-básico não apresentarem padrão definido.

O H⁺ no sangue altera o pH rapidamente, mas já no tecido mantém-se mais estável. Como toda a reação enzimática é fundamentalmente reversível e sua direção dependente do equilíbrio químico, os resultados provavelmente decorreram da reversibilidade das reações químicas e da transição circulatória. Mas algumas doenças alteram a conformação do sítio de ligação na proteína e o pH do plasma. Por sua vez, o pH do plasma altera a ligação às proteínas e a concentração de algumas proteínas plasmáticas altera-se com a idade. Estes aspectos merecem ser considerados.

Os achados salientaram a elevada capacidade adaptativa dos componentes que mantêm a homeostase da espécie humana decorrente do aumento da perfusão de O₂ e do desempenho cardíaco. Um tipo de sangue de elaboração física diferente, conteúdo enzimático e afinidade diferenciada conseguem, ao ser imediatamente exposto a situações totalmente diferentes de função, adaptar-se e exercer sua função de trocas teciduais de forma semelhante a outro previsto para esta situação.

Fica aberta a possibilidade de ampliar este estudo e avaliar-se como se comporta o progressivo aumento das hemácias do tipo adulto em fetos politransfundidos, pela avaliação dopplervelocimétrica. Avaliado o ICF, marcador de dinâmica cardíaca, outro aspecto será analisar o pico da velocidade sistólica na artéria cerebral média, marcador de viscosidade sanguínea.

A influência da concentração de hemácias do tipo adulto sobre o pH fetal, mas não sobre outros parâmetros gasométricos, sugere que o aumento da proporção das hemácias do tipo adulto proveniente das múltiplas transfusões requerida pelos fetos mais anêmicos, ou seja, pelos mais acidêmicos, representou melhora do pH fetal. Além disso, beneficiou a expansão volêmica e a redução da concentração das hemácias fetais com antígenos de superfície.

Foi possível obter fetos em diferentes estágios de substituição de sangue com hemoglobina fetal por sangue com hemoglobina do tipo adulto, até a substituição total de um tipo por outro (Kleihauer acima de 97% de sangue adulto). Logo, pode-se indicar fetos com risco de anemia para o tratamento atual, pelo procedimento invasivo com transfusão de sangue de doador.

7 CONCLUSÕES

- As hemácias do tipo adulto em proporções progressivamente maiores na circulação fetal melhoraram o comportamento hemodinâmico fetal na avaliação pelo ICF.
- As hemácias do tipo adulto em proporções progressivamente maiores na circulação fetal apresentaram uma influência direta sobre o pH, melhorando a capacidade de reduzir a acidemia fetal. Com os demais parâmetros gasométricos não ocorreram associações.

REFERÊNCIAS

ANAND, A.J. *et al.* Radiation-induced red cell damage: role of enactive oxygen species. **Transfusion**, v.37: p.160-5, 1997.

ANDERSEN, C. Critical haemoglobin thresholds in premature infants. **Arch Dis Child: Fetal Neonat**, v.84, n.1: p.146-148, 2001.

ANDREANI, M. *et al.* Predictors of umbilical artery acidosis in preterm delivery. **Am J Obstet Gynecol**, v.197, n.3: p.303, 2007.

ANDRES, R.L. *et al.* Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. **Am J Obstet Gynecol**, v.181, n.4: p.867-71, 1999.

ANDRÉS, A. *et al.* The marginal donor in renal transplantation. **Nefrologia**, v.21, Suppl 4: p.104-10, 2001.

APKON, M. Pathophysiology of hydrops fetalis. **Semin Perinatol**, v.19: p.437–446, 1995.

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

BAIOCHI, E.; CAMANO, L.; BORDIN, J.O. Evaluation of fetomaternal hemorrhage in postpartum patients with indication for administration of anti-D immunoglobulin. **Cad Saude Publica**, v.21, n.5: p.1357-65, Sep/Oct 2005.

BARD, H.; WIDNESS, J.A. The life span of erythrocytes transfused to preterm infants. **Pediatr Res**, v.42: p.9–11, 1997.

BASKURT, O.K.; MEISELMAN, H.J. Cellular Determinants of Low-Shear Blood Viscosity. **Biorheology**, v.34: p.235-247, 1997.

BATTAGLIA, F.C.; MAKOWSKI, E.L.; MESCHIA, G. Physiologic study of the uterine venous drainage of the pregnant rhesus monkeys. **Yale J Biol Med**, v.42, n.3: p.218-28, 1969.

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

BLACKBURN, S.T. **Maternal, fetal & neonatal physiology**: A clinical perspective. 2 ed. P.781, c.3. Saunders, Philadelphia, 2003.

BOBROW, C.S.; SOOTHILL, P.W. Causes and consequences of fetal acidosis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v.80, n.3: p.246-9, 1999.

BON, C. *et al.* Acid-base equilibrium and oxygenation of the human fetus. Study of 73 samples obtained by cordocentesis. **Ann Biol Clin**, v.55, n.5: p.455-9, 1997.

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

BOWMAN, J.M. *et al.* Fetomaternal hemorrhage following funipuncture: Increase in severity of maternal red cell alloimmunization. **Obstet Gynecol**, v.84: p.839-843, 1994.

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

BOWMAN, J.M.; POLLOCK, J.M. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. **Obstet Gynecol**, v.66, n.6: p.749-754, 1985.

BRACE, R.A.; ANDERSON, D.K.. Predicting transient and steady-state changes in resting membrane potential. **J Appl Physiol**, v.35, n.1: p.90-4, 1973.

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

BRITO, M.A.; SILVA, R.F.; BRITES, D. Bilirubin induces loss of membrane lipids and exposure of phosphatidylserine in human erythrocytes. **Cell Biol Toxicol**, v.18: p.181-92, 2002.

BROMILOW, I.M. Increase of blood found positive in the direct antiglobulin test detected by column methods-do we need to know? **Br J Biomed Sci**, v.53, n.4: p.325-6, 1996.

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

CABRAL, A.C.V. *et al.* Índice cardiofemoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas Rev Bras Ginecol Obstet, v.27, n.8: p.450-5, 2005.

CABRAL, A.C. *et al.* Isoimunização materna e doença hemolítica perinatal. Ralidade e perspectivas. **Jornal Brasileiro Ginecologia**, Rio de Janeiro, v.08, n.6: p.181-185, 1998.

CABRAL, A.C. *et al.* Transfusão Intra-uterina na Isoimunização Materna pelo Fator Rh Intrauterine. Transfusion in Maternal Rh Immunization. **RBGO**, v.23, n.5: p.299-303, 2001.

CAVALIERE, T.A. Red blood cell indices: Implications for practice. **Newborn Inf Nurs Rev**, v.4, n.4: p.175-239, 2004.

CHAN, L.W.; LAU, T.K.; CHUNG, T.K. Fetal anaemia as a cause of fetal injury: diagnosis and management. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v.18, n.2: p.100-5, 2006.

- CINGOLANI, H.E.; HOUSSAY, A.B. **Fisiologia humana**. Porto Alegre: ARTMED, 7^a. ed., 2004. 1124p.
- CLYMAN, R.I.; HEYMANN, M.A. Fetal cardiovascular physiology. *In*: CREASY, R.K.; RESNIK, R. (edit). **Maternal Fetal Medicine**. 4th ed. Philadelphia: Saunders; p.249-59, 1999.
- CONNIEC, W.H. Respiratory Function Of Hemoglobin. **N Engl J Med**, p.239-247, 1998.
- CRAPARO, F.J. *et al* The effects of serial intravascular transfusions in ascetic/hydopic RhD-alloimmunized fetuses. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.25, n.2: p.144-8, 2005.
- CORRÊA JR., M.D.; CORRÊA, M.D. Isoimunização pelo fator Rh-incompatibilidade sangüínea no sistema ABO. *In*: **Noções Práticas de Obstetrícia**, v.33:p.437-6, 1999.
- DE BOER, I.P. *et al*. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. **Am J Obstet Gynecol**, v.198, n.1: p.54.e1-4, 2008.
- DE HALLEUX, V. *et al*. The effect of blood transfusion on the hemoglobin oxygen dissociation curve of very early preterm infants during the first week of life. **Semin Perinatol**, v.26, n.6: p.411-5, 2002.
- DEREN, O.; ONDEROGLU L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.101, n.1: p.26-30, 2002.
- DETTI, L. *et al*. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. **Am J Obstet Gynecol**, v.187: p.937-9, 2002.
- DIVAKARAN, T.G. *et al*. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: A Systematic Review. **Obstet & Gynecol**, v.98, n.3: p.509-17, 2000.
- EGBERTS, J. A reduced consumption in the alloimmunized fetus of maternal red blood cells compared with those of volunteers is still questionable. **Am J Obstet Gynecol**, v.179, n.4: p.1102-3, Oct 1998.
- EGBERTS, J.; HARDEMAN, M.R.; LUYKX, L.M. Decreased deformability of donor red blood cells after intrauterine transfusion in the human fetus: possible reason for their reduced life span? **Transfusion**, v.44, n.8: p.1231-7, 2004.
- EGBERTS, J. Intrauterine transfusion in rhesus hemolytic disease decreases the fetal plasma antioxidant capacity. **J Soc Gynecol Investig**, v.7: p.106, 2000.

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

EL AZEEM, S.A. *et al.* The effect of the source of transfused blood on the rate of consumption of transfused red blood cells in pregnancies affected by red blood cell alloimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, v.177: p.753e7, 1997.

EL BOUHMADI, A. *et al.* A comparison of the rheologic properties of neonatal and adult blood. *Clin Hemorheol Microcirc*, v. 2: p.79-90, 2000.

FARINA, A. *et al.* Survival analysis of transfused fetuses affected by Rh-alloimmunization. **Prenat Diagn**, v.20: p.881-5, 2000.

FRANCISCO, R.P.V. *et al.* Correlação entre testes para avaliação da vitalidade fetal, pH da artéria umbilical e os resultados neonatais em gestações de alto risco. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.22: p.503-10, 2000.

FUMIA, F.D.; EDELSTONE, D.I.; HOLZMAN, I.R. Blood flow and oxygen delivery to fetal organs as functions of fetal hematocrit. **Am J Obstet Gynecol**, v.1; 150, n.3: p.274-82, 1984.

GIBSON, B.E. *et al.* Transfusion guidelines for neonates and older children. **Br J Haematol**, v.124: p.433e53, 2004.

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

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

HALL, J.E.; GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. Elsevier Edit. Ltda. 11^a ed. 2006.

HANAN, M.Z. **Correlações entre medidas ultra-sonográficas do coração e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas**, Dissertação (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2007.

HARPER, D.C. *et al.* Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. **Am J Obstet Gynecol**, v.195: p.192-200, 2006.

HARRINGTON, K.; FAYAD, A.; NICOLAIDES, K.H. Predicting the severity of fetal anemia using time-domain measurement of volume flow in the fetal aorta. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.23, n.5: p.437-41, 2004.

HARRINGTON, K.; FAYAD, A. Prediction of fetal anaemia. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v.14, n.2: p.177-85, 2002.

HERMANSEN, M.C. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v.84: p.211-15, 2001.

HUHTA, J.C. Fetal congestive heart failure. **Semin Fetal Neonat Med**, v.10, n.6: p.542-52, 2005.

HUISJES, H.J.; AARNOUDSE, J.G. Arterial or venous umbilical pH as a measure of neonatal morbidity? **Early Hum Dev**, v.3, n.2: p.155-61, 1979.

HUISMAN, M.A.; EGBERTS, J. Apparent rejuvenation of transfused donor blood in the fetus is due to accelerated removal of the older RBCs. **Transfusion**, v.40, n.11: p.1357-62.

HULLEY, S.B. Estimando o tamanho da amostra e o poder estatístico. *In: Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.* DUNCAN, M.S.; PERES, A. (trad), cap. 6, 2. ed, Porto Alegre: Artmed, 2003.

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

INDER, T.E. *et al.* High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. **J Pediatr**, v.131: p.541-4, 1997.

ITSKOVITZ, H.D.; WYNN, N.C. Renal functional status and patterns of catecholamine excretion. **J Clin Hypertens**, v.1, n.3: p.223-7, Sep 1985.

JONES, H.M. *et al.* Survival of transfused adult cells in the fetus. **Fetal Ther**, v.1, n.4: p.193-5, 1986.

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

KATZ, D. *et al.* Effect of radiation on red cell membrane and intracellular oxidative defense systems. **Free Radic Res**, v.24, n.3: p.199-204, 1996.

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

KLUMPER, F.J. *et al.* Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.92: p.91-164, 2000.

KOBER, E. Inaugural dissertation. Dorpet. 1866. *In: BISCHOTT, H. Untersuchungen uber die Besistenz des Haemoglobins des menschenblutes mit besonderer beruch sichtugung des Sauglingauters.* Z Gesamb Exp Méd, v.48: p.472-89, 1926.

KORST, L.M.; PHELAN, J.P. Hematologic markers to date fetal neurologic injury. *In: MAULIK, D. (editor). Asphyxia and fetal brain damage.* 1st ed. New York: Wiley-Liss; p.159-70, 1999.

LANG, W.; ZANDER, R. The accuracy of calculated base excess in blood. **Clin Chem Lab Med**, v.40, n.4: p.404-10, 2002.

LAZAREVIĆ, 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**, v.2: p.85-9, 1991.

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

LESTAS, A.N.; BELLINGHAM, A.J.; NICOLAIDES, K.H. Red cell glycolytic intermediates in normal, anaemic and transfused human fetuses. **Br J Haematol**, v.73, n.3: p.387-91, 1989.

LETSKY, E.A.; DE SILVA, M. Preventing Rh immunisation. **BMJ**, v.23;309, n.6949: p.213-4, 1994.

LOBATO, G.; SONCINI, C.S. Fetal hematocrit decrease after repeated intravascular transfusions in alloimmunized pregnancies. **Arch Gynecol Obstet**, v.276, n.6: p.595-9, 2007.

LOBATO, G.; SONCINI, C.S. Relationship between obstetric history and Rh (D) alloimmunization severity. **Arch Gynecol Obstet**, v.277: p.245–8, 2008.

LUBAN, N.L. Neonatal red blood cell transfusions. **Vox Sang**, v.87, n.2: p.184-8, 2004.

MACGREGOR, S.N. *et al.* Prediction of hematocrit decline after intravascular fetal transfusion. **Am J Obstet Gynecol**, v.161: p.1491-3, 1989.

MARI, G. *et al.* Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. **Obstet Gynecol**, v.99, n.4: p.589-93, 2002.

MARI, G. *et al.* Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. **Am J Obstet Gynecol**, v.193: p.1117-20, 2005.

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

MATTOS, S.S. Fisiologia da circulação fetal. **Arq Bras Cardiol**, v.69, n.3: p.205-7, 1997.

Mc FAUL, S.J.; BOWMAN, P.D.; VILLA, V.M. Hemoglobin stimulates the release of proinflammatory cytokines from leukocytes in whole blood. **J Lab Clin Med**, v.135, n.3: p.263-9, 2000.

MOISE, J.K.J. Diagnosing hemolytic disease of the fetus: time to put the needles away? **N Engl J Med**, v.13, n.6: p.1942-4, 2006.

MOISE, J.K.J. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. **Obstet Gynecol**, v.100, n.3: p.600-11, 2002.

MOISE, K.J. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. **Semin Hematol**, v.42, n.3: p.169-78, 2005.

MORGAN, T.J.; CLARK, C.; ENDRE, Z.H. Accuracy of base excess--an in vitro evaluation of the Van Slyke equation. **Crit Care Med**, v.28, n.8: p.2932-6, 2000.

MOUCHIROUND, G.; BLANCHET, J.P. Fetal liver cells produce both fetal and adult erythrocytes in semiallogeneic Radiation Chimeras: Possible influence of adult environment. **Blood**, v.57, n.3: p.586-91, 1981.

MOUW, R.J. *et al.* Effect of atracurium or pancuronium on the anemic fetus during and directly after intravascular intrauterine transfusion. A double blind randomized study. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v.78, n.9: p.763-7, 1999.

MURRAY, N.A.; ROBERTS, I.A.G. Haemolytic disease of the newborn. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v.92: p.83-8, 2007.

MURRAY, N.A.; ROBERTS, I.A. G. Neonatal transfusion practice. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.89, n.2: p.101-7, Mar 2004.

NASH, G.B.; MEISELMAN, H.J. Alteration of cell membrane viscoelasticity by heat treatment: Effect of cell deformability and suspension viscosity. **Biorheology**, v.22: p.73-84, 1985.

NELSON, K.B.; ELLENBERG, J.H. Antecedents of cerebral palsy. **N Engl J Med**, v.315: p.81-6, 1986.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. **The Lancet**, v.331, n.8594: p.1073-75, 1988a.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Have Liley charts outlived their usefulness? **Am J Obstet Gynecol**, v.155, n.1: p.90-4, 1986.

NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H. Fetal blood sampling. **Baillières Clin Obstet. Gynaecol**, v.1, n.3, p.623-48, 1987.

NICOLAIDES, K.H.; THILAGANATHAN, B.; MIBASHAN, R.S. Cordocentesis in the investigation of fetal erythropoiesis. **Am J Obstet Gynecol**, v.161, n.5: p.1197-200, nov 1989.

NICOLINI, U. *et al.* Changes in fetal acid base status during intravascular transfusion. **Arch Dis Child**, v.63, n.7: p.710-4, 1988.

NISHIE, E.N. *et al.* A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. **Am J Obstet Gynecol**, v.188, n.1: p.214-19, 2003.

NOMURA, R.M.Y. *et al.* Alterações na gasometria de fetos aloimunizados após procedimento de transfusão intra-uterina **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.25, n.8, 2003.

NOVY, M.J. *et al.* Changes in umbilical-cord blood oxygen affinity after intrauterine transfusions for erythroblastosis. **N Engl J Med**, v.9; 285, n.11: p.589-95, 1971.

OEPKES, D. *et al.* For the Diamond Study Group: Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. **N Engl J Med**, v.355, n.2: p.156-64, 2006.

OSKI, F.A. Clinical implications of the oxyhemoglobin dissociation curve in the neonatal period. **Crit Care Med**, v.7, n.9: p.412-8, Sep 1979.

OSKI, F.A.; NAIMAN, J.L. Effect of live measles vaccine on the platelet count. **N Engl J Med**, v.18; 275, n.7: p.352-6, 1966.

PAPANTONIOU, N. *et al.* Increasing the noninvasive management of rhesus isoimmunization. **Int J Gynaecol Obstet**, v.101, n.3: p.281-4, 2008.

PARER, J.T.; BEHRMAN, R.E. The oxygen consumption of the pregnant uterus and fetus of *Macaca mulatta*. **Respir Physiol**, v.3, n.3: p.288-301, Dec 1967.

PARNET-MATHIEU, F. Anémie par incompatibilité érythrocytaire foetomaternelle. **J Pédi Puéric**, v.17, n.6: p.338-41, 2004.

PATTISON, N.; ROBERTS, A. The management of severe erythroblastosis fetalis by fetal transfusion: survival of transfused adult erythrocytes in the fetus. **Obstet Gynecol**, v.74, n.6: p.901-4, 1989.

PORRA, V. *et al.* Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the Fetal Cell Count kit. Fetal RBC Quantitation by dual-color FCM. **Transfusion**, v. 47, n.7: p.1281-9, 2007.

RADUNOVIC, N. *et al.* Intrauterine transfusion for rhesus alloimmunization elevates fetal beta2-microglobulin levels. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v.13, n.4: p.246-9, 2003.

RANDAZZO, D.; CABRAL, A.C.V.; LEITE, H.V. Gasometric evaluation of anemic fetuses in pregnancies complicated by maternal RH factor isoimmunization, XVII **FIGO 2003** World Congress of Gynecology and Obstetrics, Chile, v.83: p.78, 2003.

RASANEN, J. *et al.* Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. **Circulation**, v.94: p.1068-74, 1996.

REECE, E.A.; HOBBS, J.C.; GRANT JR., N.F. **Medicine of the fetus & mother**. 2 ed. 1804. Lippincott . Raven, Philadelphia, p.1241-70, 1999.

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

RODRIGUES, R.L.M. *et al.* Assessment of the correlation between hemoglobin concentration and the echographic measurement of biventricular outer diameter in anemic fetuses of isoimmunized women. **Arq Bras Cardiol**, v.84, n.5: p.393-6, 2005.

ROEMER, V.M.Z. Measured quantities in perinatal medicine: the pCO₂ **Geburtshilfe Neonatol**, v.209, n.3: p.90-9, 2005a.

ROEMER, V.M.Z. Measured quantities in perinatal medicine: the base excess. **Z Geburtshilfe Neonatol**, v.209, n.3: p.81-9, Jun 2005b.

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

SAADE, G.R. Noninvasive testing for fetal anemia. **N Engl J Med**, v.342, n.1: p.52-3, 2000.

SANTOS, A.M.N. *et al.* Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birth weight infants in the first 4 weeks of life: a multicenter trial. **Vox Sanguinis**, v.88: p.107-13, 2005.

SARNO JR., A.P.; WILSON, R.D. Fetal cardiocentesis: A Review of indications, risks, applications and technique. **Fetal Diagn Ther**, v.23: p.237-44, 2008.

SARNO JR., M.A.C. **Detecção da anemia fetal por diferentes padrões de dopplervelocimetria da artéria cerebral media em fetos isoimunizados**. (Dissertação de Mestrado). Universidade Estadual de Campinas, 2004.

SCHEIER, M. *et al.* Prediction of severe fetal anemia after one transfusion is less accurate than in nontransfused fetuses. **Am Coll Obstet Gynecol, ACOG, Prac Bull** n.º. 75: Management of alloimmunization, 2004.

SCHEIER, M. *et al.* Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. **Am J Obstet Gynecol**, v.195, n.6: p.1550-6, 2006.

SCHONEWILLE, H.; VAN DE WATERING, L.M. Prevalence of HLA antibodies in transfused patients with and without red blood cell antibodies. **Transfusion**, v.47, n.2: p.357-8, 2007.

- SEGRÈ, G. The big bang and the genetic code. **Nature**, v.30: p.404-37, 2000.
- SEHDEV, H.M. *et al.* Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. **Am J Obstet Gynecol**, v.177, n.5: p.1030-4, 1997.
- SHIAO, S.Y.W.; OU, C.N. Accurate measurements of fetal hemoglobin for neonates with different gestational ages. **Hemoglobin**, v.30, n.4: p.419-35, 2006.
- 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.** 204f. (Tese de Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2004.
- SKUPSKI, D.; WOLF, C.F.W.; BUSSEL, J.B. Fetal and perinatal transfusion therapy. *In*: STRAUSS, R.G. (ed). **Clinical Practice of Transfusion Medicine**. New York: Churchill Livingstone, 1995.
- SMITH, J.F. *et al.* Umbilical artery regression: a rare complication of intravascular fetal transfusion. **Obstet Gynecol**, v.93: p.828-9, 1999.
- SMITS-WINTJENS, V.E.H.J.; WALTHER, F.J.; LOPRIORE, E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. **Semin Fetal Neonat Med**, v.13: p.265-71, 2008.
- SOMERSET, D.A. *et al.* An audit of outcome in intravascular transfusions using the intrahepatic portion of the fetal umbilical vein compared to cordocentesis. **Fetal Diagn Ther**, v.21, n.3: p.272-6, 2006.
- SOOTHILL, P.W. *et al.* Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. **Obstet Gynecol**, v.68, n.2: p.173-6, 1986.
- SOOTHILL, P.W. *et al.* Fetal oxygenation at cordocentesis, maternal smoking and childhood neuro-development. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.59, n.1: p.21-4, 1995.
- SOOTHILL, P.W. *et al.* The effect of replacing fetal hemoglobin with adult hemoglobin on blood gas and acid-base parameters in human fetuses. **Am J Obstet Gynecol**, v.158, n.1: p.66-9, 1988.
- SOOTHILL, P.W.; NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H. Effect of anaemia on fetal acid-base status. **Br J Obstet Gynaecol**, v.94, n.9: p.880-3, 1987.
- STRAUSS, R.G. *et al.* Randomized trial assessing the feasibility and safety of biologic parents as RBC donors for their preterm infants. **Transfusion**, v.40: p.450-56, 2000.

TERZI, R.G.G. Colheita de sangue e análise dos gases para avaliação do equilíbrio ácido-básico e do transporte de oxigênio em terapia intensiva. *In: Equilíbrio ácido e transporte de oxigênio*. SP: Edit. Manole, p.205-20, 1992.

THORP, J.A. *et al.* Hyporegenerative anemia associated with intrauterine transfusion in rhesus hemolytic disease. **Am J Obstet Gynecol**, v.165, n.1: p.79-81, 1991.

THORP, J.A.; RUSHING, R.S. Umbilical cord blood gas analysis. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v.26, n.4: p.695-709, 1999.

TORRES, R.B. *et al.* Fatores determinantes da diferença entre a saturação da hemoglobina medida por hemo-oximetria e a calculada a partir da gasometria. Congresso Paulista de Terapia Intensiva, Ribeirão Preto. **Anais**. São Paulo, v.1: p.35-35, 2001.

VAINCHEK, W. *et al.* Hemoglobin Switch in Cultures of Neonate Erythroid Precursors by Adult Cells. **Blood**, v.56, n.3: p.541-8, 1980.

Van KAMP, I.L. *et al.* Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, v.192, n.1: p.171-7, 2005.

Van KAMP I.L. *et al.* The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. **Am J Obstet Gynecol**, v.185, n.3: p.668-73, 2001.

VANDENBUSSCHE, F.P. *et al.* Blood gas and pH in the human fetus with severe anemia. **Fetal Diagn Ther**, v.13: p.115-225, 1998.

VICENTE, L.F. *et al.* Profilaxia da isoimunização RhD: uma proposta de protocolo. **Acta Médica Portuguesa**, v.16: p.255-60, 2003.

VICTORY, R. *et al.* Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. **Am J Obstet Gynecol**, v.189, n.3: p.803-7, 2003.

VIETOR, H.E. *et al.* Intrauterine transfusions influence fetal leukocyte counts and subsets. **Prenat Diagn**, v.18: p.325-31, 1998.

VILLE, Y. *et al.* Umbilical venous pressure in normal, growth-retarded, and anemic fetuses. **Am J Obstet Gynecol**, v.170, n.2: p.487-94, 1994.

VINTZILEOS, A.M. Antenatal assessment for the detection of fetal asphyxia. An evidence-based approach using indication-specific testing. **Ann N Y Acad Sci**, v.900: p.137-50, 2000.

VITORELLO, D.A. *et al.* Transfusão intra-uterina em fetos afetados pela doença hemolítica perinatal grave: um estudo descritivo. **RBGO**, v.20, n.3: p.137-44, 1998.

WARDROP, C.A. *et al.* Nonphysiological anemia of prematurity. **Arch Dis Child**, v.53: p.855-60, 1978.

WEINER, C.P. *et al.* Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. Outcome of treatment. **Am J Obstet Gynecol**, v.165, n.5: p.1302-7, 1991.

WEINER, C.P.; ROBILLARD, J.E. Effect of acute intravascular volume expansion on human fetal prostaglandin concentrations. **Am J Obstet Gynecol**, v.161, n.1: p.1494-7, 1989.

WELCH, R. *et al.* Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion. **Am J Obstet Gynecol**, v.170, n.3: p.726-32, mar 1994.

WESTGREN, M. *et al.* Acid-base status in fetal heart blood in erythroblastotic fetuses: a study with special reference to the effect of transfusions with adult blood. **Am J Obstet Gynecol**, v.160: p.1134-8, 1989.

WESTGREN, M.; LINGMAN, G.; STANGENBERG, M. Oxygenation of human fetus as a function of hemoglobin concentration. **Am J Perinatol**, v.11: p.9-13, 1994.

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. **Early Hum Dev**, v.86, n.6: p.534-77, 2005.

WU, Y.Y.; STACK, G. Blood Product Replacement in the Perinatal Period **Semin Perinatol**, v.31: p.262-71, 2007.

ZANICHELLI, M.A. *et al.* Hematopoese, fatores de crescimento e aplicação clínica da eritropoetina na anemia da prematuridade. **Pediatria**, v.17, n.2: p.123-42, 1995.

ZIMMERMAN, R. *et al.* Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention to treat. **Br J Obstet Gynaecol**, v.109: p.746-52, 2002.

APÊNDICES E ANEXO

APÊNDICE A

FORMULÁRIO DAS PACIENTES

CASO:

REGISTRO:

Nome:

Data: _____ Idade: _____ G: _____ P: _____ A: _____

Doença Materna: não sim Qual:..... Mesmo parceiro?

Tipo sanguíneo Materno: _____ Tipo Sanguíneo Fetal: _____

IG-US:

USG FETAL:

IG: _____ Biometria: _____ CF: _____ (cm) DBVE: _____ ICF: _____

DOPPLER:

Art Cerebral Média: IP= _____ Ducto Venoso: _____ VCI: _____

TRANSFUSÃO:

DATA: _____ DATA _____ DATA _____

Painel de hemácias:

Hematócrito:

Hemoglobina Antes :

Hemoglobina Após :

RESULTADOS DA GASOMETRIA:

pH: _____ pO₂: _____ pCO₂: _____

BE: _____ HCO₃: _____ SaO₂: _____

TESTE DE KLEIHAUER:

DATA DO PARTO: _____ SEXO: _____ PESO: _____ APGAR: _____

HEMOGLOBINA:

APÊNDICE B

ANÁLISE DESCRITIVA DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS NÚMERO DE
TRANSFUSÕES

		Média	Mediana	Desvio-Padrão	Valor mín./máx
1ª transfusão	Hemácias A	0	0	0	0
	Deficit de Hb	4,2	4,0	2,8	0-10,3
	ICF	0,66	0,60	0,14	0,40-1,00
2ª transfusão	Hemácias A	24	22	16	1-80
	Deficit de Hb	-0,8	-1,0	2,3	-5,3-5,6
	ICF	0,65	0,62	0,13	0,45-1,00
3ª transfusão	Hemácias A	40	36	18	11-98
	Deficit de Hb	-1,2	-1,1	2,1	-5,0-5,4
	ICF	0,68	0,61	0,22	0,40-1,90
4ª transfusão	Hemácias A	50	49	20	22-95
	Deficit de Hb	0,6	0,7	2,0	-4,6-4,6
	ICF	0,70	0,63	0,63	0,50-1,19
5ª transfusão	Hemácias A	71	69	20	32-100
	Deficit de Hb	-0,5	-0,5	1,8	-3,1-1,8
	ICF	0,68	0,64	0,13	0,52-0,94
6ª transfusão	Hemácias A	87	90	120	70-98
	Deficit de Hb	0,8	1,4	2,0	-2,0-2,9
	ICF	0,68	0,66	0,05	0,64-0,78
TOTAL: 275 transfusões	Hemácias A	27	22	0,28	0-100
	Deficit de Hb	4,1	4,0	2,7	0-11,7
	ICF	0,68	0,66	0,15	0,41-1,90

ICF: índice cardiofemoral; A: adulta; Hb: hemoglobina; min: valor mínimo; máx: valor máximo.

**ANÁLISE DESCRITIVA DOS PARÂMETROS GASOMÉTRICOS PELO
NÚMERO DE TRANSFUSÕES**

		Média	Mediana	Desvio- Padrão	Valor mín/max
1ª transfusão	pH	7,3	7,0	0,11	7,3-7,4
	SaO2	56,7	60	22,0	8,1-97,3
	BE	-6,2	-3	8,7	-46,0-1,8
	pCO2	39,2	35	15,9	5,3-86,8
	pO2	37,1	34	20,5	5-121,8
2ª transfusão	HCO3	22,0	21	7,0	1,7-66,8
	pH	7,3	7,0	0,13	6,8-7,4
	SaO2	57,4	6,0	23,0	8,1-97,3
	BE	-7,7	-4,0	8,6	-46,0-1,4
	pCO2	39,5	37,0	16,0	5,0-121,8
3ª transfusão	pO2	22,0	20,0	12,2	1,7-66,8
	HCO3	41,0	35,0	18,0	5,3-9,3
	pH	7,3	7,0	0,07	7,1-7,5
	SaO2	53,9	52,0	20,9	21,0-91,0
	BE	-2,9	-3,0	5,2	20,0-88,7
4ª transfusão	pCO2	34,5	37,0	10,5	-19,0-2,1
	pO2	19,8	21,0	6,1	-2,0-43,5
	HCO3	41,4	35,0	18,3	18-60
	pH	7,37	7,0	0	7,1-7,4
	SaO2	49,8	37,0	21,6	20,6-86,6
	BE	-3,4	-3,0	5,5	-12-21,8
	pCO2	45,9	38,0	17,9	7,2-89,7
	pO2	36,9	37,0	14,0	5,0-89,9
	HCO3	32,1	21,0	5,3	-2,0-12,9

**ANÁLISE DESCRITIVA DOS PARÂMETROS GASOMÉTRICOS PELO
NÚMERO DE TRANSFUSÕES**

		Média	Mediana	Desvio- Padrão	Valor mín/max
5ª transfusão	pH	7,3	7,0	0	7,3-7,4
	SaO2	50,5	39,0	20,1	-32,0-89,2
	BE	-4,8	-3,0	12,1	-46,2-21,8
	pCO2	44,8	38,0	17,1	15,8-74,8
	pO2	33,5	36,0	11,5	5,0-51,9
	HCO3	20,0	21,0	5,8	-3,0-23,0
6ª transfusão	pH	7,4	7,0	0	7,4-7,4
	SaO2	68,1	78,0	23,8	32,9-83,8
	BE	-11,2	-3,0	15,8	-35,0-2,5
	pCO2	41,4	32,0	22,8	30,5-77,6
	pO2	38,0	37,0	13,0	18,7-85,0
TOTAL	HCO3	20,6	20,0	0,6	0-21,4
	pH	7,3	7,0	0,1	6,8-7,5
	SaO2	55,4	57,0	21,9	8,1-97,3
	BE	-5,7	-3,0	8,4	-46,0-21,8
	pCO2	41,4	36	17,4	5,3-93,0
	pO2	37,2	36,0	16,2	5,0-121,8
	HCO3	20,7	21,0	8,6	-3,0-66,8

min: valor mínimo; max: valor máximo.

ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS

	Média	Mediana	Desvio- Padrão	Valor Mín/max.
ICF	0,68	0,66	0,15	0,41-1,90
Hemácias				
do tipo	27	22	28	0-100
adulto				
Déficit Hb	4,1	4	2,7	0-11,7
IG	28,6	29	4,2	3,5-35,0
pH	7,3	7	0,1	6,8-7,5
SaO2	55,4	57	21,9	8,1-97,3
BE	-5,7	-3	8,4	-46,0-21,8
pCO2	41,4	36	17,4	5,3-93,0
pO2	37,2	36	16,2	5,0-121,8
HCO3	20,7	21	8,6	-3,0-66,8

IG: idade gestacional;

Hb: hemoglobina; ICF: índice cardiofemoral. Min: valor mínimo; máx: valor máximo

APÊNDICE C

ANÁLISE ESTATÍSTICA MULTIVARIADA DAS VARIÁVEIS GASOMÉTRICAS

	HbA		Def.Hb		Id.Gest.		“p” da regressão
	coef	p	Coef	p	coef	p	
pH	0,07	0,006	-0,01	<0,0001	0,001	0,42	<0,0001
SO ₂	-1,62	0,76	-1,41	0,38	-0,41	0,38	0,021
BE	1,82	0,39	-0,41	0,03	0,06	0,73	0,14
pCO ₂	4,7	0,27	0,40	0,30	0,08	0,83	0,35
pO ₂	2,11	0,60	-0,21	0,57	-0,21	0,54	0,86
HCO ₃	-0,9	0,65	-0,009	0,96	-0,23	0,21	0,39

Todas as correlações significativas têm valor-p < 0,05

Coef: coeficiente; HbA: concentração de hemácias com HbAdulta; Def.Hb: déficit de hemoglobina; IdGest: idade gestacional.

APÊNDICE D



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO “AVALIAÇÃO
HEMODINÂMICA E GASOMÉTRICA DE FETOS TRANSFUNDIDOS: ANÁLISE
DA SUBSTITUIÇÃO PROGRESSIVA DA HEMÁCIA DO TIPO FETAL PELA DO
TIPO ADULTO”**

As gestantes Rh negativo que possuam exame de *coombs* indireto positivo e cujo feto seja portador de Rh positivo podem desenvolver a anemia fetal que, caso não seja diagnosticada e tratada a tempo, pode acarretar graus variados de acometimento fetal, colocando em risco a vida de seu filho.

No acompanhamento pré-natal dessas gestantes, procura-se descobrir a anemia fetal antes que ela se agrave, realizando vários exames, tais qual a avaliação do sangue fetal (cordocentese). Esse procedimento apresenta baixo risco de complicação materna e fetal (1 a 2%, respectivamente), como a infecção, o trabalho de parto prematuro, a rotura de membranas amnióticas, entre outros.

Estudos estão sendo feitos para se entender o comportamento do sangue injetado pelo cordão umbilical do feto com anemia (transfusão intra-uterina) e o comportamento na circulação fetal, de maneira não-invasiva (sem necessidade de obtenção de material como líquido ou sangue). O exame ultra-sonográfico não é invasivo e permite estudar o feto sem causar mal materno ou fetal.

Com esse objetivo, o CEMEFE-HC-UFMG vem realizando estudos utilizando exames ultra-sonográficos e avaliação de exames laboratoriais do sangue fetal, quando há necessidade de injetar sangue no cordão na anemia fetal. Este estudo não trará qualquer problema futuro a você ou às suas gestações futuras e permitira a avaliação das alterações que esse sangue administrado ao seu filho causa na circulação fetal. Desta forma, possibilitará tirar dúvidas de pesquisas anteriores, permitindo acrescentar novos conhecimentos que poderão beneficiar outras gestantes.

Você vai receber as respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o exame a que será submetida, além de:

- liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa, sem que isso traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento;
- a segurança de que não será identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;

- o compromisso de proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade de continuar participando;
- que, se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Você foi devidamente esclarecida sobre todas as questões que constam no documento, especialmente no que diz respeito aos objetivos da pesquisa, aos procedimentos que serão realizados, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à forma de indenização por danos decorrentes da pesquisa.

1) Eu, _____, portadora do documento de identidade nº _____ expedido pela _____, estou ciente do que foi aqui exposto e autorizo a realização do exame ultra-sonográfico e laboratorial no sangue colhido do cordão umbilical, caso haja necessidade de transfusão intra-uterina para o meu filho. Participo de forma voluntária deste estudo e estou ciente de que a realização do exame não trará qualquer maior prejuízo à minha saúde ou à de meu filho.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura da paciente

Assinatura do pesquisador responsável

Rose Mary C Ranciaro Pereira

Tel: 038-9131924(celular) /31-2489422.
Hospital das Clínicas da UFMG

ANEXO A

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

Parecer Ex. ETIC 279/04-A-06

Interessada: Profa. Alamanda Kfourri Pereira
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 5 de dezembro de 2006, o projeto de pesquisa intitulado “**Determinação dos parâmetros gasométricos em sangue fetal conforme grau de anemia decorrente da isoimunização materna pelo fator Rh**” como extensão ao projeto ETIC 279/04, cujo título correto registrado no COEP é “**Comportamento da concentração dos peptídeos vasoativos (ANP e BNP) e da circunferência cardíaca em fetos anêmicos devido à isoimunização Rh**”.

O COEP considerou que não houve alterações relevantes dos objetivos desta extensão em relação ao projeto anterior, e a mesma foi aprovada recebendo o no. Ex-ETIC 279/04-A-06.


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

ANEXO B



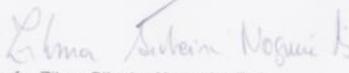
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br

DECLARAÇÃO

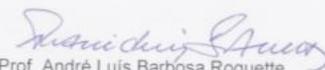
A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Antônio Carlos Vieira Cabral, Zilma Silveira Nogueira Reis, Cezar Alencar de Lima Resende, Eura Martins Lage e André Luís Barbosa Roquette, aprovou a defesa de tese intitulada **“AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E GASOMÉTRICA DE FETOS TRANSFUNDIDOS: ANÁLISE DA PROGRESSIVA SUBSTITUIÇÃO DE HEMÁCIAS DO TIPO FETAL PELA DO TIPO ADULTA”** apresentada pela doutoranda **ROSE MARY DE CASTRO RANCIARO** para obtenção do título de Doutora em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Perinatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 11 de dezembro de 2008.


Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Orientador


Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis


Prof. Cezar Alencar de Lima Resende


Profa. Eura Martins Lage


Prof. André Luís Barbosa Roquette

ANEXO C



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 | sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (61) 3400-9641 FAX: (31) 3409-6540
www.ufmg.br/centro.pgradua



UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **ROSE MARY DE CASTRO RANCIARO**, nº de registro 2006204291. Às nove horas do dia **onze do mês de dezembro de dois mil e oito**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho final intitulado: **"AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E GASOMÉTRICA DE FETOS TRANSFUNDIDOS: ANÁLISE DA PROGRESSIVA SUBSTITUIÇÃO DE HEMÁCIAS DO TIPO FETAL PELA DO TIPO ADULTA"**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutora em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Perinatologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Cezar Alencar de Lima Resende	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Profa. Eura Martins Lages	Instituição: UNI-BH	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. André Luís Barbosa Roquette	Instituição: FUMEC	Indicação: <u>APTO</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2008.

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Orientador _____

Profa. Zilma Silveira Nogueira Resende _____

Prof. Cezar Alencar de Lima Resende _____

Profa. Eura Martins Lages _____

Prof. André Luís Barbosa Roquette _____

Prof. João Lúcio dos Santos Jr./Coordenador _____

CONF. _____
Centro de Pós-Graduação