

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO
PLASMÁTICA DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO
TIPO B, ÍNDICE CARDIOFEMORAL E
EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO
EM FETOS DE GESTANTES ISOIMUNIZADAS**

ANA LUIZA PENIDO FERREIRA

Belo Horizonte
2008

ANA LUIZA PENIDO FERREIRA

**RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO
PLASMÁTICA DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO
TIPO B, ÍNDICE CARDIOFEMORAL E
EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO
EM FETOS DE GESTANTES ISOIMUNIZADAS**

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

Área de concentração: Perinatologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral.

Faculdade de Medicina da UFMG

Belo Horizonte

2008

“O que importa não é o que você tem na vida,
mas Quem você tem na vida”
(Sheakespeare).

Por isso dedico este trabalho
àqueles que estarão sempre no meu coração
e nas minhas lembranças.

Mamãe, papai, Sergio e Ludmila.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, pela grande amizade de todos estes anos e pela oportunidade que a mim dedicou de poder ter sido sua orientanda no Mestrado e agora no Doutorado.

À Dra. Zilma Nogueira Reis, minha gratidão pelas valiosas orientações, pela paciência e disponibilidade imprescindíveis na realização da estatística deste estudo.

À Dra. Jacqueline Braga que, com sua competência, dedicação e presteza, dosou o BNP e muito me ensinou a este respeito.

Ao Dr. Henrique Vitor Leite, que participou diretamente da coleta deste material e muito me incentivou na realização deste trabalho.

Às amigas antigas e novas, Eura Martins Lage, Érika Milhomes Brescia, Isabela de Melo Apocalypse, Ana Paula Brum Miranda, Rosangela Lopes Miranda Rodrigues, Rose Mary Ranciaro, Alamanda Kfourri Pereira, Marília Zicker Hanan, pela convivência harmoniosa e importante colaboração na realização deste estudo.

À Dra. Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães que, com todo o desprendimento e espírito científico, passou-me seus dados e trabalhos iniciais referentes a este estudo, que foi seu primeiro objeto de tese.

À Magda B. Roquete de Pinho Taranto, pelo grande auxílio na correção da forma literária e gramatical.

Ao Dr. Cezar de Alencar de Lima Rezende, Dr. João Vaz da Silva pelo grande auxílio na correção desta tese.

A meu irmão Luiz Henrique, que me colocou no mundo da informática.

A todos os membros de minha família e amigos que estiveram ao meu lado com grande paciência, compreensão e palavras indispensáveis de estímulo em todas as etapas de realização deste trabalho.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo, os meus sinceros agradecimentos.

E sempre a Deus, pela oportunidade de contribuir de alguma forma para um mundo melhor.

RESUMO

Introdução: a isoimunização é uma importante causa de anemia fetal grave que poderia levar à dilatação do coração fetal e, conseqüentemente, à insuficiência cardíaca fetal. Fetos com suspeita de insuficiência cardíaca apresentam aumento do índice cardiofemoral e dos níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP), uma vez que os hormônios cardíacos são ativados pelo estiramento das paredes cardíacas e pelo aumento sustentado na pressão transmural do ventrículo, determinado por sobrecarga ventricular. **Objetivo:** verificar a relação entre os níveis plasmáticos de BNP associados ao índice cardiofemoral e aos parâmetros gasométricos, em fetos com risco de anemia devido à doença hemolítica perinatal (DHPN). **Pacientes e métodos:** foram avaliadas 33 gestantes isoimunizadas, inscritas no pré natal do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) no período de setembro de 2001 a maio de 2007, escolhidas aleatoriamente. A idade gestacional variou de 22 a 31 semanas e foi confirmada durante o exame de ultrassonografia realizado na primeira cordocentese, quando foram medidos também o diâmetro biventricular externo (DBVE) e comprimento do fêmur para cálculo do índice cardiofemoral (ICF). Realizada cordocentese, para determinação imediata dos níveis de hemoglobina, por meio do HEMOCUE e gasometria fetal, uma amostra de sangue fetal foi centrifugada e o plasma congelado para posterior determinação dos níveis de BNP por radioimunoensaio (RIA). Usou-se a correlação de Pearson para avaliar a relação entre o BNP plasmático fetal e o ICF. Também foi feita análise de regressão univariada para avaliar a correlação entre BNP e os parâmetros da gasometria. Os parâmetros que apresentaram significância positiva foram submetidos à análise de regressão múltipla entre BNP e ICF. **Resultados:** anemia grave (déficit de hemoglobina - déf Hb \geq 5 g/dL) esteve presente em 17 (52%) fetos, leve (déf Hb < 5 g/dL) em oito (24%) e ausente (déf Hb < 2 g/dL) em oito (24%). Os níveis de hemoglobina variaram entre 3,1 g/dL e 15,7 g/dL. O ICF variou de 0,43 a 0,87 e esteve alterado (\geq 0,59) em 22 fetos. A dosagem de BNP variou de 0,60 a 549,5 pg/mL. Foi observada correlação moderada significativa entre BNP e ICF (coeficiente de Pearson = 0,61, $p < 0,0001$). Entre os parâmetros da gasometria, o pH, HCO_3 e excesso de base (BE) apresentaram correlação significativa com o BNP na avaliação individual. Na análise de regressão múltipla, houve correlação significativa entre BNP, ICF e HCO_3 , pH e BE ($R^2 = 79,5, 49,6, 43,2\%$, respectivamente). **Conclusão:** os fetos com anemia grave apresentaram alteração do ICF e correlação significativa e direta com as dosagens de BNP. Nos fetos com acidose aferida pelos parâmetros gasométricos pH, HCO_3 e BE, observou-se maior concentração de BNP, sugerindo que o mecanismo de liberação deste hormônio seja o mesmo observado no adulto.

Palavras-chave: Isoimunização pelo fator Rh. Anemia fetal. Insuficiência cardíaca congestiva fetal. Peptídeos natriuréticos. Peptídeo natriurético tipo B (BNP).

ABSTRACT

Introduction: Fetal anemia is a common result of alloimmunization and is an important cause of fetal congestive heart failure resulting in heart dilation. Fetuses suspected of having heart failure present a higher cardiofemoral index and an increase in plasma BNP levels, because the cardiac hormonal system is activated by increased heart wall stretch due to increased left ventricular volume and pressure overload. **Objective:** The purpose of this study was to assess whether plasma concentration of BNP in fetuses with Rh isoimmunization is related to Cardio Femoral Index and whether BNP levels would correlate with ICF and blood gases in fetal anemia. **Patients and methods:** 33 pregnant women were studied (22-31 weeks gestation at the first cordocentesis) referred for intrauterine fetal transfusion due to severe red blood cells isoimmunization. Up to 6 h prior to each cordocentesis, all fetuses were submitted to ultrasonography measurements where the Cardiofemoral Index was calculated. Samples of blood from the umbilical vein were collected for hemoglobin concentration and blood gas measurements. Plasma levels of BNP were determined with the use of plasma that had previously been frozen and thawed once. Plasma BNP was measured by radioimmunoassay. Pearsons correlation test and simple and multiple regression analysis were used to determine the association between the plasma concentration of BNP, the Cardiofemoral Index. Regression analysis was used to evaluate the relation between BNP and blood gases of the anemic fetuses with RH alloimmunization and BNP, ICF and some parameters of blood gases (HCO^3 , pH and BE). **Results:** Anemia was severe in 17 (50%) fetuses, mild in 9 (26.47%) and in 8 patients (23.53%) the fetuses were not anemic; hemoglobin ranged from 3.10 to 15.70 g/dL. The cardiofemoral index ranged from 0.43 to 0.87 and it was altered (≥ 0.59) in 23 fetuses. A significant positive correlation was observed between BNP plasma fetal concentration and Cardiofemoral Index (Pearson $r = 0.61$, $P < 0.0001$). Simple regression analysis found a significant association between BNP and HCO^3 , pH and BE ($p < 0,0001$ for HCO^3 , and pH, $p = 0,02$ for BE) A multiple regression analysis showed a significant relation between BNP, ICF and the same blood gases. ($R^2 = 79,5\%$, $49,6\%$, $43,2\%$ respectively). **Conclusions:** These results suggest that fetal plasma concentration of BNP may increase in fetuses with heart dilation leading to a positive association between Cardiofemoral Index and plasma concentration of BNP. BNP is increased in fetal acidosis due to severe fetal anemia. The increase of BNP in fetal acidosis and cardiac heart failure, suggests that this cardiac hormone is secreted by the same mechanism of the adult.

Keys words: Red cell alloimmunization. Fetal anemia. Congestive heart failure. Brain Natriuretic Peptide. Brain Natriuretic Peptide B (BNP).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2,3DPG	2,3 difosfoglicerato
ACM	Artéria cerebral média
ANP	Peptídeo natriurético tipo A
BE	Excesso de base
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
CCN	Comprimento cabeça-nádega
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CF	Comprimento do fêmur
CNP	Peptídeo natriurético tipo C
COEP	Comissão de Ética em Pesquisa
DBP	Diâmetro biparietal
DBVE	Diâmetro biventricular externo
Déf Hb	Déficit de hemoglobina
DHPN	Doença hemolítica perinatal
DHRN	Doença hemolítica do recém-nascido
DP	Dopplerfluxometria
EUA	Estados Unidos da América
Hb Enc	Concentração de hemoglobina encontrada
Hb Esp	Concentração de hemoglobina esperada
HC	Hospital das Clínicas
HCO ₃	Bicarbonato de sódio
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICF	Índice cardiofemoral
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IRMA	Ensaio imunorradiométrico
MoM	Múltiplos da mediana
Na	Sódio
O ₂	Oxigênio

pCO ₂	Pressão de gás carbônico
pO ₂	Pressão de oxigênio
PVS	Pico da velocidade sistólica
Rh	<i>Rhesus</i>
RIA	Radioimunoensaio
RPM	Rotações por minuto
TFA	Ácido trifluoroacético
TIU	Transfusão intra-uterina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultra-sonografia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 - Resumo dos mecanismos adaptativos desenvolvidos pelo feto diante da anemia.....	29
FIGURA 2 - Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano das válvulas atrioventriculares para o posicionamento do cursor do modo-M.....	47
FIGURA 3 - Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do DBVE..	48
FIGURA 4 - Imagem ultra-sonográfica em modo-B e medida do CF.....	48

Gráficos

GRÁFICO 1 – Distribuição das gestantes de acordo com o grupo sangüíneo.....	44
GRÁFICO 2 – Distribuição das gestantes segundo a provável causa de isoimunização.....	45
GRÁFICO 3 - Distribuição percentual dos fetos, de acordo com o grau de anemia.....	53
GRÁFICO 4 - Distribuição dos fetos de acordo com a alteração do ICF..	55
GRÁFICO 5 - Correlação entre a concentração de hemoglobina (g/dL) e ICF.....	56
GRÁFICO 6 - Correlação entre o déf Hb (g/dL) e o ICF.....	57
GRÁFICO 7 - Correlação entre o ICF e a concentração de BNP.....	58
GRÁFICO 8 - Distribuição dos fetos quanto à presença de hidropisia.....	60
GRÁFICO 9 - Valores de BNP em fetos hidróticos e não-hidróticos.....	61
GRÁFICO 10 - Valores de HCO ₃ em fetos hidróticos e não-hidróticos..	62
GRÁFICO 11 - Valores do ICF em fetos hidróticos e não-hidróticos.....	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Distribuição das gestantes segundo a idade (em anos), no momento da inclusão no estudo.....	42
TABELA 2 - Distribuição das pacientes quanto à idade cronológica e paridade, no momento da inclusão no estudo.....	42
TABELA 3 - Distribuição das gestantes segundo o número de gestações.....	43
TABELA 4 - Distribuição das gestantes segundo a idade gestacional, no momento da inclusão no estudo.....	43
TABELA 5 - Caracterização dos casos segundo a idade gestacional, no momento da inclusão no estudo.....	44
TABELA 6 - Distribuição das pacientes quanto ao painel de hemácias...	45
TABELA 7 - Variações da concentração de hemoglobina e do déf Hb na primeira cordocentese.....	53
TABELA 8 - Variações das medidas do CF, DBVE e ICF.....	54
TABELA 9 - Porcentagem de ICF alterado.....	55
TABELA 10 - Valores da concentração de hemoglobina (g/dL) em sangue fetal segundo alteração do ICF.....	55
TABELA 11 - Valores do déf Hb (g/dL) em sangue fetal segundo alteração do ICF.....	56
TABELA 12 - Variação das concentrações de BNP.....	57
TABELA 13 - Associação entre BNP e os parâmetros gasométricos fetais.....	58
TABELA 14 - Correlação entre BNP plasmático fetal, medida do ICF e HCO ₃ em sangue fetal, por análise de regressão múltipla.....	59
TABELA 15 - Correlação entre BNP plasmático, medida do ICF e pH, em sangue fetal, por análise de regressão múltipla.....	59
TABELA 16 - Correlação entre BNP plasmático, medida do ICF e BE, em sangue fetal, por análise de regressão múltipla.....	60
TABELA 17 - Valores do déf Hb (g/dL) em fetos hidrópicos e não-hidrópicos.....	61

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 LITERATURA.....	16
2.1 Anemia fetal.....	16
2.1.1 Conceito.....	16
2.1.2 Causas e classificação.....	16
2.1.3 Anemia hemolítica auto-imune na isoimunização.....	19
2.1.4 Incidência de isoimunização.....	20
2.1.5 Anemia e insuficiência cardíaca fetal na doença hemolítica.....	21
2.1.6 Índice cardiofemoral.....	22
2.1.7 Hidropisia fetal.....	23
2.2 Mecanismos adaptativos desenvolvidos pelo feto diante da anemia.....	25
2.2.1 Mecanismos hematológicos.....	25
2.2.2 Mecanismos hemodinâmicos.....	27
2.2.3 Alterações metabólicas.....	30
2.3 Peptídeos natriuréticos.....	31
2.3.1 Generalidades.....	31
2.3.2 Peptídeo natriurético tipo B.....	32
2.3.3 Peptídeos natriuréticos na circulação fetal.....	34
2.3.4 Mecanismos de ação dos peptídeos no adulto e no feto.....	35
2.3.5 Métodos de detecção do BNP.....	38
3 OBJETIVOS.....	40
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	41
4.1 Pacientes.....	41
4.1.1 Critérios de inclusão.....	41
4.1.2 Caracterização das gestantes estudadas.....	41
4.2 Métodos.....	46
4.2.1 Avaliação ultra-sonográfica.....	46

4.2.2 Técnica de coleta de sangue para determinação da concentração de hemoglobina e gasometria.....	49
4.2.3 Classificação dos fetos quanto à anemia.....	49
4.2.4 Técnica de processamento e armazenamento do sangue fetal para dosagem de BNP.....	50
4.2.5 Descrição da técnica de RIA para dosagem de BNP.....	50
4.2.5.1 Radioimunoensaio para BNP.....	51
4.2.6 Metodologia estatística.....	51
4.2.7 Aspectos éticos.....	52
5 RESULTADOS.....	53
6 COMENTÁRIOS.....	64
7 CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS.....	79

1 INTRODUÇÃO

A mais tradicional linha de pesquisa do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) é, sem dúvida, o estudo de gestantes isoimunizadas.

A partir dos últimos anos, o foco da linha de pesquisa tem sido mais intenso na avaliação de métodos não-invasivos no diagnóstico da anemia. Podem ser listadas algumas teses, como: Lima (1986) e Melo (2000), que estudaram a cardiotocografia no acompanhamento a essas gestantes; Lopes (2001) e Taveira (2001), que investigaram doppler venoso e anemia fetal; e Krettli (2006), Lage (2004), Hanan (2007) e Rodrigues (2002), que fizeram avaliação cardíaca e hemodinâmica na anemia fetal pelo fator *Rhesus* (Rh).

Especificamente, o índice cardiofemoral (ICF) passou a ser o centro das atenções nos últimos anos, no que se refere ao diagnóstico não-invasivo e ao prognóstico de sobrevivência dos fetos anêmicos (ANDRADE, 2007; BARCELOS, 2003) e sua correlação com a gasometria fetal (KRETTLI, 2006).

O ICF, como foi descrito previamente em publicações do serviço (CABRAL *et al.*, 2008), é um marcador da dilatação das câmaras cardíacas ventriculares de forma desproporcional ao comprimento do fêmur em determinada idade gestacional e também da compensação hemodinâmica que fetos anêmicos tentam realizar em contraponto à hipoxia já estabelecida.

Este trabalho insere-se nessa linha de pesquisa já citada, com aproximadamente três décadas de intensa produção acadêmica, e tenta contribuir com um pouco mais de conhecimento a respeito da fisiologia fetal, agora confrontando um marcador biofísico da insuficiência cardíaca fetal com um marcador bioquímico da perda da miocontratilidade de corações fetais insuficientes e a gasometria fetal.

Diante de todos esses desafios e da grande bagagem de novos conhecimentos, aqui estou de volta ao convívio de velhos e novos amigos, após 14 anos afastada da área acadêmica, pois meus caminhos como coordenadora do programa da mulher no município de Contagem, logo após o mestrado, em 1991, me conduziram à área do serviço público.

Entusiasmada novamente com as pesquisas desenvolvidas no CEMEFE e acolhida pelos colegas e, principalmente, pelo meu orientador, retomei este estudo que já tinha sido iniciado por uma colega que muito me ajudou passando-me seus dados iniciais, Dra. Débora Randazo B. Magalhães.

O ICF é agora um fiel marcador da dilatação cardíaca fetal, demonstrando o desenvolvimento da insuficiência cardíaca advinda da anemia pela doença hemolítica do recém-nascido. Cada vez mais tentamos acompanhar essas gestantes isoimunizadas com métodos não-invasivos.

A correlação do BNP, hoje já mundialmente aceito como marcador bioquímico da insuficiência cardíaca, com o ICF e a gasometria é um ponto a mais na demonstração da acuidade desse método diagnóstico.

2 LITERATURA

2.1 Anemia fetal

2.1.1 Conceito

A anemia significa diminuição na concentração de eritrócitos, que têm como função principal o transporte de hemoglobina que conduz o oxigênio. Logo, a quantidade de oxigênio transportada está diretamente relacionada à concentração de hemoglobina (FORESTIER *et al.*, 1991).

2.1.2 Causas e classificação

Diversos são os mecanismos responsáveis pelo desencadeamento da anemia fetal, podendo-se citar, entre eles:

- doenças infecciosas, como infecções por parvovírus que levam à aplasia do tecido eritropoiético (RIZZO; ARDUINI; ROMANINI, 1995);
- defeitos congênitos dos precursores dos eritrócitos;
- hemorragias feto-maternas ou feto-fetais em gestações gemelares;
- hemólise, sendo a isoimunização pelo fator Rh a causa mais comum.

A hemólise decorre da incompatibilidade sangüínea materno-fetal que induz a produção de anticorpos pelo sistema imunológico da gestante em resposta à exposição a antígenos localizados nas hemácias do concepto. Com o evoluir da gestação, verifica-se aumento das hemorragias feto-maternas, tanto em incidência quanto em volume (BOWMAN, 1999; BOWMAN; POLLOCK; PENSTON, 1986).

Outras causas imunológicas incluem sensibilização contra os antígenos K do sistema Kell, Fya no sistema Duffy e outros como Lewis, Kidd, assim como contra o sistema ABO (CABRAL *et al.*, 1998; CORRÊA; CORRÊA JR., 1999; HARRINGTON; FAYYAD; NICOLAIDES, 2004).

Inicialmente, a anemia fetal foi classificada por alguns autores em parâmetros estáticos, independentemente da idade gestacional. Cabral *et al.* (1998) e Nicolaidis *et al.* (1985) consideraram anemia grave em fetos os valores de hemoglobina abaixo de 7 g%, anemia moderada quando os valores estivessem entre 7 e 10g%; e aqueles fetos que apresentassem valores acima de 10g% e abaixo do normal eram considerados como tendo anemia leve.

Posteriormente, o diagnóstico de anemia fetal passou a considerar a dosagem de hemoglobina abaixo de valores esperados para determinada idade gestacional. No feto, os critérios de diagnóstico da anemia se referem ao chamado déficit de hemoglobina (déf Hb), ou seja, a diferença entre o valor de hemoglobina encontrado e o esperado para determinada idade gestacional. Este conceito é importante, pois ao longo da vida fetal os valores da hemoglobina se alteram acentuadamente, indo de médias em torno de 11,0 g% na 17ª semana até 15 g% na 40ª semana gestacional (NICOLAIDES *et al.* 1988a). Esses autores propuseram, então, uma equação de regressão para o cálculo da concentração de hemoglobina fetal esperada para determinada idade gestacional:

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

Nesse mesmo trabalho foram avaliadas 154 gestantes com isoimunização, verificando-se que, apesar do aumento linear das concentrações de hemoglobina em relação à idade gestacional, o grau de anemia fetal pode ser avaliado com base no desvio da média de concentração de hemoglobina fetal esperada.

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

A classificação por eles proposta foi: anemia grave = déf Hb > 7 g/dL; anemia moderada = déf Hb \geq 2 g/dL e \leq 7 g/dL; anemia leve = déf Hb < 2 g/dL.

Mari (2000), apesar de observar o aumento progressivo da concentração de hemoglobina com o progredir da gestação ao estudar 265 fetos normais, acredita que esse aumento se dá de forma exponencial e não linear, conforme descrito por Nicolaides 1988a e outros anteriormente. Esse autor propõe uma tabela de referência de valores normais de hemoglobina, baseada em múltiplos da mediana (MoM), de acordo com a idade gestacional. Para se obterem os valores da Hb esperada, aplica-se a seguinte fórmula: $(Hb \text{ Esp} = e^{2,84-8,55 / \text{idade gestacional}})$ e classifica-se a anemia como:

- Anemia grave = Hb encontrada < 0,55 MoM x Hg Esp.
- Anemia moderada = Hb encontrada \geq 0,55 MoM x Hb esperada < 0,65 MoM x Hb esperada.
- Anemia leve = Hb encontrada \geq 0,65 MoM x Hb esperada < 0,84 MoM x Hb esperada.
- Ausência de anemia = Hb encontrada \geq 0,84 MoM x Hb esperada.

Harrington, Fayyad e Nicolaides (2004) descrevem como anemia significativa a Hb encontrada (Hb Enc) dois ou mais desvios-padrão abaixo da média da Hb esperada (Hb Esp) para aquela determinada idade gestacional, isto de acordo com a curva já proposta anteriormente.

Para Bahado-Singh *et al.* (1998; 1999; 2000), a classificação da anemia no feto se baseou nesse déficit de hemoglobina, sendo definida como anemia grave quando o déf HB era maior que 5 g/dL e anemia leve quando o déf HB era inferior a 5 g/dL. Fetos não anêmicos encontravam-se com déficit abaixo de 2 g/dL.

Duckler *et al.* (2003) utilizaram esse mesmo critério para classificar a anemia fetal grave.

2.1.3 Anemia hemolítica auto-imune na isoimunização

Nos casos de hemorragia feto-materna volumosa ou após a hemorragia do pós-parto, os linfócitos B são ativados para a produção de imunoglobulinas. A primeira imunoglobulina produzida é do tipo IgM antiD, com meia-vida curta e alto peso molecular, não ultrapassando a barreira placentária. Após uma nova exposição, desencadeia-se a resposta secundária, com produção rápida de anticorpos tipo imunoglobulina G (IgG) antiD, com baixo peso molecular. A IgG antiD atravessa a barreira placentária e liga-se especificamente às hemácias fetais Rh positivo, lesando a membrana celular, com conseqüente hemólise extravascular no sistema retículo-endotelial do baço, resultando em anemia fetal (MANNING, 2000; MOISE JR., 2002).

A incidência e o volume da hemorragia materno-fetal se agravam com o evoluir da gestação, sendo que o período de mais alto risco se estende de 28 semanas até três dias antes do parto. O volume dos sangramentos é em geral pequeno, em 50% das vezes não ultrapassa 0,1 mL e em somente 0,25% chega a 30 mL (MANNING, 2000).

Procedimentos invasivos como amniocentese, biopsia de vilo corial, cordocentese, cesariana, curetagem pós-aborto, parto e outros como versão cefálica externa e extração manual de placenta aumentam as chances de ocorrência de hemorragia feto-materna, induzindo à sensibilização materna ou ao agravamento do quadro de isoimunização (MANNING, 2000).

Muito se tem estudado com o objetivo de acompanhar as gestantes isoimunizadas e detectar o grau de anemia fetal para a realização de intervenções no momento mais oportuno, antes do agravamento do quadro (MANNING, 2000).

Na maioria dos casos de isoimunização, a anemia fetal decorrente da hemólise instala-se lentamente, dando tempo ao feto de recorrer a mecanismos compensatórios, visando a assegurar ofertas adequadas de oxigênio aos tecidos (BOWMAN, 1999).

A isoimunização materna continua a ocorrer como uma grave complicação da gestação, apesar dos programas de prevenção. O grupo que mais contribui para o aumento das taxas de perimortalidade nessa doença é aquele no qual o diagnóstico de anemia fetal é feito tardiamente, quando o feto já está hidrópico. A presença de hidropisia traduz doença grave, anemia intensa e, mesmo com tratamento imediato, associa-se a elevadas taxas de mortalidade (OEPKES, 2000).

Com o advento da profilaxia com a imunoglobulina antiD conseguiu-se diminuir a incidência da isoimunização de 16% para 1,5 a 2% (KLINGENFUSS *et al.*, 1996). Apesar da difusão do uso da imunoglobulina após o parto, aborto, hemorragias da gestação e outros procedimentos invasivos, diagnósticos ou terapêuticos, assim como o uso rotineiro na 28ª semana de gestação, a doença hemolítica perinatal continua a ocorrer provavelmente devido à falha na profilaxia ou à sensibilização materna por outros antígenos diferentes do D para os quais não existe profilaxia (SAADE, 2000).

2.1.4 Incidência de isoimunização

Moise Jr. (2008) relata que a incidência da doença hemolítica perinatal (DHPN) nos Estados Unidos da América (EUA) é, em geral, de 6,8 casos para cada 1.000 nascidos vivos. Apesar dos grandes avanços na condução da isoimunização e tratamento da anemia hemolítica fetal ter diminuído muito as perdas perinatais, aproximadamente 200 fetos morrem a cada ano nos EUA devido à doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) e às complicações de seu tratamento.

Para Fung e Eason (2003), a DHPN ocorre em 0,4/ 1.000 nascimentos ou 1 a 2% das mulheres Rh negativo no Canadá e Reino Unido e isto se deve provavelmente ao uso da imunoglobulina e às melhorias dos cuidados perinatais. Na Inglaterra, em média, 500 fetos desenvolvem doença hemolítica a cada ano e 25 a 30 recém-nascidos morrem de DHPN (KUMAR; REGAN, 2005).

No Brasil, a doença hemolítica perinatal afeta três em cada 1.000 nascimentos (SANTOS *et al.*, 1998) e está longe de ser erradicada, em parte por falta de informação médica, mas também pelo alto custo da imunoglobulina antiD (PARES *et al.*, 2008).

2.1.5 Anemia e insuficiência cardíaca fetal na doença hemolítica

O sinal mais precoce da doença hemolítica é o aumento do átrio direito, decorrente do ajuste da circulação fetal à queda dos valores da hemoglobina (KLINGENFUSS *et al.*, 1996).

A avaliação funcional do feto também é alterada na presença de anemia fetal. O contratilidade cardíaca se altera à medida que a doença avança e ocorre aumento das câmaras cardíacas. Na doença grave, os ventrículos parecem estar dilatados, a parede ventricular fica fina e as excursões da parede ventricular ficam reduzidas em distância e parecem ser menos vigorosas (MANNING, 2000).

A anemia grave resulta em insuficiência cardíaca de alto débito, quando o coração fetal aumenta seu débito mediante o aumento do volume de ejeção para suprir as necessidades de oxigênio tecidual. Como resultado, o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio aumentam e eventualmente excedem o suprimento de oxigênio miocárdico, levando, conseqüentemente, à cardiomiopatia dilatada (SHAW, 2001).

Quando esses mecanismos se esgotam, o coração fetal dilata e a ação miocárdica fica diminuída, instalando-se a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (BOWMAN, 1999; MANNING, 2000).

O ecocardiograma do coração fetal, associado à técnica do modo M, que significa modo em movimento, permite o estudo do movimento do coração, bem como medidas precisas das câmaras cardíacas. Propicia acompanhamento das diversas estruturas cardíacas durante o desenvolvimento fetal e também em doenças. O DBVE apresenta aumento contínuo durante a gestação,

proporcionalmente às medidas do diâmetro biparietal (DBP) e ao aumento do comprimento do fêmur (CF). De acordo com alguns autores, a medida do DBVE é um método propedêutico não-invasivo, de grande acurácia na detecção da cardiomegalia (DE VORE; SIASSI; PLATT, 1984; 1985; RIZZO; ARDUINI; ROMANINI, 1995).

Em 1984, De Vore, Siassi e Platt avaliaram a medida do DBVE, no modo M, e criaram um nomograma correlacionando-o ao DBP. Considerando-se que anomalias cranianas podem prejudicar a correlação com o DBVE, a partir da comparação com o DBP foi feito novo estudo correlacionando o DBVE com a CF (DE VORE; SIASSI; PLATT, 1985).

Ouzounian *et al.* (1997), observando 63 gestações com isoimunização Rh, concluíram que uma medida de DBVE acima do percentil 95 para a idade gestacional estava associada à maior probabilidade de anemia neonatal e transfusão.

Correlação inversa entre a concentração de hemoglobina fetal e a medida do DBVE foi descrita por Rodrigues (2002) em gestantes isoimunizadas. Essa correlação foi independente da idade gestacional. Propôs-se, então, que o DBVE poderia tornar-se um marcador ecográfico de predição do nível da hemoglobina em fetos anêmicos.

Ao estudar 60 fetos de gestantes isoimunizadas, Hanan (2007) identificou correlação direta e significativa entre o déficit de hemoglobina e medidas cardíacas fetais como: DBVE, diâmetro atrioventricular e circunferência cardíaca fetal, isto é, quanto maiores as medidas cardíacas, maior o déficit de hemoglobina.

2.1.6 Índice cardiofemoral

A acuidade do índice cardiofemoral (ICF) na predição da anemia fetal por antígenos eritrocitários foi avaliada por Barcelos (2003) em sua dissertação de

mestrado. O índice foi obtido pela relação entre a medida do DBVE e a medida do CF (DBVE/CF). O autor verificou correlação inversa e significativa entre esse índice e a hemoglobina fetal e sugeriu o valor de corte de 0,6.

Apocalypse (2003) incluiu o ICF como um dos exames do escore proposto para diagnóstico da anemia fetal e referiu que esse método consegue detectar todos os fetos anêmicos com concentração de hemoglobina inferior a 10 g/dL.

Referenciou-se correlação significativa entre ICF e o déf Hg correspondente à idade gestacional, em fetos anêmicos devido à isoimunização materna (LAGE, 2004).

Cabral *et al.* (2008) analisaram 131 fetos de gestantes isoimunizadas, que foram submetidos a 336 cordocenteses. Em todos eles foram feitos exames de ultrassonografia (US) para cálculo do ICF. Foi possível detectar 87,2% das anemias graves em fetos sem transfusões anteriores, quando o ICF \geq 0,59. Para fetos transfundidos uma vez, observaram-se 88% de diagnóstico de anemia grave, com ICF \geq 0,59. Constatou-se que o ICF é um marcador confiável, sem diferenças significativas antes e após a realização de transfusões intra-uterinas (TIU).

2.1.7 Hidropisia fetal

Com a instalação da hipoxia, ocorre lesão endotelial com aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de líquido para o espaço extravascular. O aumento da permeabilidade capilar, a hipertensão portal secundária à hematopoiese extramedular e a insuficiência com hipoalbuminemia levam ao estado de hidropisia (COPEL *et al.*, 1989).

Nicolaidis, Warenski e Rodeck (1985) concordam com Copel *et al.* e acrescentam que fetos hidrópicos apresentam valores baixos de albumina e também hipoproteinemia, provavelmente devido à perda extravascular de proteínas que ocorre com a lesão endotelial advinda da hipoxia. Ao verificarem a presença de

hipoproteinemia em seis de 10 fetos não-hidróticos, sugeriram que, além da perda, há também diminuição da síntese de proteína.

A hidropisia constitui o sinal de que o feto esgotou seus mecanismos adaptativos diante de um quadro grave de anemia levando à descompensação cardíaca. Quando o déficit da concentração de hemoglobina excede 7 g/dL, a reserva cardiovascular se esgota, identifica-se hipoxia tecidual - evidenciada por eritroblastose e lactoacidose sistêmica - e a hidropisia fetal se instala (NICOLAIDES *et al.*, 1988b; NICOLAIDES, 1989).

Considera-se feto hidrótico aquele que se apresenta com acúmulo de líquido em pelo menos duas cavidades potenciais ao exame de US (PLATT; DE VORE, 1982).

A hidropisia acontece quando o déficit da concentração de hemoglobina é maior que 7 g/dL e simultaneamente se verifica a eritroblastose (BOWMAN, 1999; MOISE JR., 2008; NICOLAIDES *et al.*, 1985). Bowman (1999) e Nicolaidis *et al.* (1985) sugerem que a hidropisia fetal pode ser o resultado da infiltração extensa do fígado por tecido eritropoiético, levando à hipertensão portal conseqüente à compressão parenquimal dos vasos portais e hipoproteinemia. A provável causa da hipoproteinemia pode estar na redução da síntese protéica, conseqüente à extensa infiltração do fígado por tecido hematopoiético ou pela perda extravascular devida à lesão endotelial resultante da hipoxia (NICOLAIDES, *et al.*, 1989a).

Pasman *et al.* (2006) ressaltaram que a hipoalbuminemia torna-se mais freqüente com o agravamento da hidropisia, logo, a hipoalbuminemia seria conseqüência e não causa da hidropisia.

Hutchinson *et al.* (1982) propuseram uma classificação com base no número de espaços e/ou cavidades do feto ocupados por líquido. Esses autores consideraram a hidropisia como qualquer presença anormal de líquido em espaço ou cavidade fetal. Desta forma, classificaram-na da seguinte forma:

- Grau 0: sinais indiretos de hidropisia (polidrâmnio, placentomegalia).

- Grau I: apenas uma cavidade ocupada por líquido (por exemplo, ascite).
- Grau II: líquido em duas cavidades corporais.
- Grau III: líquido em três ou mais cavidades fetais

Apesar da hidropisia ser um sinal valioso na identificação do isoimunização, seu achado é considerado uma falha na condução desse feto, pois sua existência leva ao aumento da mortalidade perinatal. Assim, esse sinal ultra-sonográfico, apesar de estar correlacionado à anemia, não deve ser utilizado como base para a tomada de condutas (OEPKES, 2000).

A hidropisia é o sinal máximo de descompensação fetal e se caracteriza por edema de pele, ascite, derrames pericárdico e pleural (WEINER; BOLOGNESE; LIBRIZZI, 1981).

Desse ponto em diante, caso não seja feita alguma intervenção, o feto evoluirá para o óbito (DAVIS *et al.*, 1996).

2.2 Mecanismos adaptativos desenvolvidos pelo feto diante da anemia

A quantidade de oxigênio transportada está diretamente relacionada à concentração de hemoglobina. É notável a capacidade do feto em se adaptar. Tentando compensar a deficiência de hemoglobina, são desencadeados mecanismos adaptativos .

2.2.1 Mecanismos hematológicos

A anemia resulta da hemólise extravascular no sistema retículo-endotelial fetal (JANDL; JONE; CASTLE, 1957). Essa anemia acontece em geral de forma lenta, proporcionando ao feto o desenvolvimento de um mecanismo compensatório estimulado pelo aumento dos níveis de eritropoetina (VINTZILEOS *et al.*, 1986).

Diante da anemia, o organismo fetal estimula focos eritropoiéticos na medula. Quando a capacidade da medula se esgota, há estimulação de outros focos extramedulares, como: rins, supra-renais e mucosa intestinal, que produzem células sanguíneas (BOWMAN, 1999).

Quando há a estimulação de sítios de eritropoiese extramedulares, o controle da maturação dos eritrócitos é fraco, ocasionando o aparecimento de eritroblastos na circulação fetal. O aumento da concentração de eritroblastos é um indicador de hematopoeise extramedular (NICOLAIDES *et al.*, 1989a). Neste caso, o déf Hb deverá ser superior a 7 g/dL, conforme demonstram Nicolaidides *et al.* (1988b) em um estudo feito em 126 fetos com anemia devido à isoimunização.

As alterações patogênicas nos órgãos fetais decorrentes da anemia variam de acordo com a sua intensidade. Nos fetos gravemente acometidos, tem-se aumento da eritropoiese extramedular com distorção da arquitetura hepática, com disfunção hepatocelular, redução da albumina e hipertensão porta levando à hidropisia (MANNING, 2000; MOISE JR., 2002).

Em relação ao nível de hemoglobina circulante e à baixa oferta de oxigênio, a extração tecidual de oxigênio apresenta-se modificada em fetos anêmicos. Esses fetos apresentam maior elevação da enzima 2,3 difosfoglicerato (2,3DPG), resultando na diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio (O₂) e aumento da liberação deste para os tecidos (SOOTHILL *et al.*, 1987). Além disso, percebe-se também diminuição da demanda de O₂ pelos tecidos devida à baixa oferta do mesmo (MANNING, 2000).

Em geral, o feto tolera bem a anemia leve e a moderada, mas quando o déf Hb é extremo, há desenvolvimento da hidropisia fetal (HARRINGTON; FAYYAD; NICOLAIDES, 2004).

2.2.2 Mecanismos hemodinâmicos

Sabe-se que o feto anêmico e, conseqüentemente, em hipoxia é capaz de lançar mão de mecanismos hemodinâmicos com o objetivo de adaptar-se à diminuição da oxigenação tecidual resultante desse quadro. Várias são as pesquisas em animais e humanos que tentam compreender melhor esses mecanismos. Estudos em cães mostram que os fetos são capazes de compensar a queda na capacidade de carrear oxigênio, aumentando o débito cardíaco (FAN *et al.*, 1980).

Na década de 80 foi possível o estudo do compartimento venoso do feto por meio de aparelhos mais sofisticados de dopplerfluxometria (DP). Só então os fenômenos adaptativos desenvolvidos pelo feto anêmico puderam ser demonstrados (HARRINGTON; HECHER; CAMPBELL, 1995).

O principal mecanismo compensatório para manter o aporte de oxigênio tecidual em resposta à anemia crônica é o aumento do débito cardíaco caracterizando um estado hiperdinâmico (COPEL *et al.*, 1989; DAVIS *et al.*, 1996). Copel *et al.* estudaram 13 fetos com anemia grave e 37 fetos normais (grupo-controle) e enfatizaram aumento significativo do débito cardíaco nos fetos anêmicos quando comparados ao grupo-controle, comprovando a existência de um estado hiperdinâmico de fluxo como resposta compensatória à anemia fetal.

Com o aparecimento da anemia, o feto desenvolve quadro de hipoxia com aumento do débito cardíaco, provavelmente advindo de dois mecanismos adaptativos: aumento do retorno venoso devido à baixa viscosidade sangüínea e aumento da contratilidade miocárdica (MARI *et al.*, 1990; NICOLAIDES *et al.*, 1989a).

Estudos prévios em animais indicaram que a velocidade do fluxo sangüíneo está elevada por causa da diminuição da viscosidade e do aumento do débito cardíaco devido à anemia (MOISE JR., 2008). Com a diminuição da viscosidade levando ao aumento do débito cardíaco, há elevação da velocidade do fluxo sangüíneo, causando circulação hiperdinâmica (RIGHTMIRE *et al.*, 1986) Nicolaidides *et al.* (1988b) demonstram esse processo por meio do doppler da artéria cerebral média

(ACM) e da artéria torácica descendente, relatando que a área transversa desses vasos não se altera e o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo reflete o aumento do fluxo periférico e central.

Mari (2000) foi o primeiro a preconizar que o pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM) poderia determinar com boa acurácia a anemia em fetos humanos. Nesse mesmo estudo multicêntrico e prospectivo, realizado em sete centros médicos, foram determinados a concentração de hemoglobina e o PVS da ACM em 112 fetos anêmicos candidatos à transfusão intra-uterina (TIU) e em 256 fetos normais. Verificou-se que a sensibilidade da elevação do PVS-ACM para a predição da anemia fetal moderada e grave foi de 100%, independentemente da existência ou não de hidropisia. O autor sugeriu uma fórmula matemática para o cálculo da concentração de hemoglobina de acordo com a idade gestacional e o PVS-ACM.

O débito cardíaco é dependente da frequência cardíaca, da pós-carga, da pré-carga e da contratilidade cardíaca (MOISE JR., 1990). Como não há alteração na frequência cardíaca desses fetos, o aumento do débito deve-se ao aumento do retorno venoso, decorrente da baixa viscosidade sanguínea e da vasodilatação periférica resultante da hipoxia e da diminuição da pós-carga (KIRKINEN; JOUPPILA; EIK-NES, 1983; MARI *et al.*, 1990; RIGHTMIRE *et al.*, 1986).

Para melhor compreensão dessas adaptações, a FIG. 1 resume esses mecanismos.

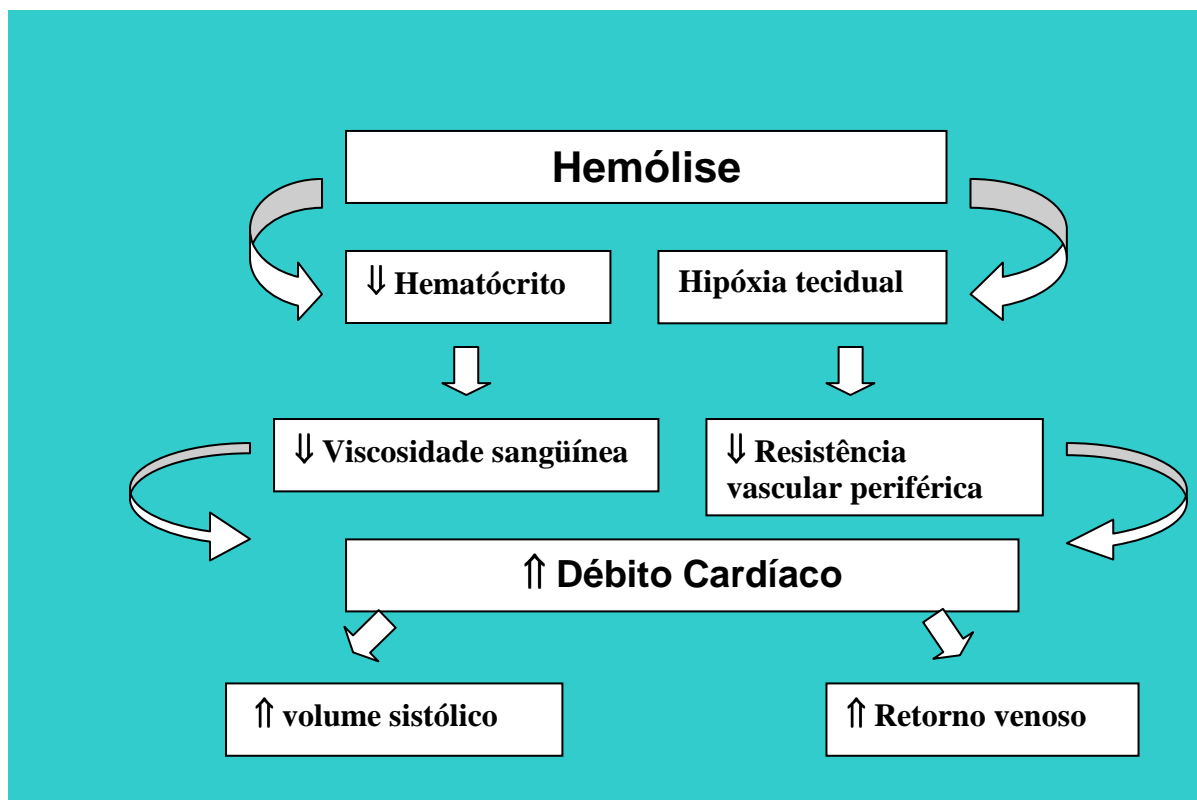


FIGURA 1 – Resumo dos mecanismos adaptativos desenvolvidos pelo feto diante da anemia.

Fonte: elaborado pelo autor.

Nicolaidis, Sadowsky e Cetin (1989) defendem que a hipoxia dos quimiorreceptores conduz ao aumento da contratilidade miocárdica.

Existe correlação inversa, independentemente da idade gestacional, entre a concentração de hemoglobina fetal e a medida do DBVE (RODRIGUES, 2002). Este achado é realmente indicativo de que o coração fetal responde ao estado hiperdinâmico circulatório decorrente da anemia, com aumento na medida do DBVE.

A anemia e a redução na concentração de oxigênio provocam um processo de fluxo preferencial para órgãos vitais como o cérebro, o coração e as adrenais, a partir da vasodilatação (PEETERS *et al.*, 1979).

Também para Whitecar e Moise Jr. (2000) o aumento do fluxo sangüíneo, privilegiando órgãos nobres, é devido à diminuição do hematócrito e da resistência vascular periférica.

No entanto, para Rizzo *et al.* (1990), os fetos humanos anêmicos, diferentemente dos fetos com crescimento intra-uterino restrito e dos modelos animais, não sofrem o fenômeno da centralização, pois o débito cardíaco direito e esquerdo são semelhantes na nossa espécie.

2.2.3 Alterações metabólicas

Na anemia crônica, o nível de lactato plasmático aumenta sem mudar o pH sangüíneo ou o nível de bicarbonato (DAVIS; HOHIMER, 1991). Já que o fosfato é o principal meio da excreção ácida, parece lógico que o mecanismo que estimula a natriurese também contribua para a manutenção do balanço ácido-básico na anemia crônica.

Quando a anemia é leve ou moderada, o *clearance* placentário do lactato mantém-se normal em sangue umbilical venoso. Mas no caso de anemia grave, ocorre acidose metabólica sistêmica secundária à redução da capacidade placentária em realizar o *clearance* do lactato. Este, então, tem sua concentração aumentada de forma exponencial. O aumento do lactato acontece nos casos de hipoxia grave, quando há inibição do ciclo de Krebs. Essa inibição leva à conversão de ácido pirúvico em láctico, sob a ação da desidrogenase láctica (NICOLAIDES *et al.*, 1989a).

O polidrâmnio parece representar uma fonte para a excreção de íons hidrogênio (DAVIS; HOHIMER, 1991). Assim, a natriurese e o polidrâmnio podem indiretamente ajudar a manter o pH normal do plasma fetal em face do aumento da produção de lactato (DAVIS; HOHIMER; WOODS, 1994).

Nicolaides (1989a), estudando 248 amostras de sangue de fetos anêmicos, demonstrou que, mesmo em caso de anemia grave, a pressão de oxigênio (pO_2)

e a pressão de gás carbônico ($p\text{CO}_2$) permaneciam inalteradas. O pH sanguíneo só caiu abaixo do percentil 2,5 quando o déficit de hemoglobina foi maior que 8 g/dL.

Alterações desencadeadas na função renal fetal podem ter importante papel nos mecanismos compensatórios do feto com anemia crônica. Em contraste com os efeitos renais da hemorragia aguda, em fetos anêmicos o fluxo urinário, a natriurese e o fluxo sanguíneo renal estão aumentados (DAVIS; HOHIMER, 1991; DAVIS; HOHIMER; WOOD, 1994).

Nicolaides *et al.* (1989b) verificaram que a concentração de lactato é maior no sangue venoso umbilical do que no sangue arterial, sugerindo, então, que o feto humano normoxêmico é um consumidor de lactato.

2.3 Peptídeos natriuréticos

2.3.1 Generalidades

O coração foi estabelecido como órgão endócrino há 27 anos, quando foi demonstrado que extratos de tecido atrial administrados em ratos provocava potente natriurese (De BOLD *et al.*, 1981).

No entanto, a função endócrina do coração foi inequivocamente estabelecida com base em investigações em que injeções de extratos atriais e não-ventriculares, feitas em ratos, produziram forte natriurese e diurese, assim como hipotensão, acompanhadas por aumento no hematócrito (McGRATH *et al.*, 2005).

Três anos depois, esse fator atrial foi purificado, seqüenciado e denominado peptídeo atrial natriurético (ANP) - (KANGAWA; MATSUO, 1984).

Em 1988, foi identificado um novo peptídeo em cérebro de porco e por isto foi denominado peptídeo natriurético cerebral ou peptídeo tipo B (BNP) - (SUDOH *et al.*, 1988).

Após a descoberta do BNP, foi encontrado, em 1992, o terceiro peptídeo natriurético, nomeado peptídeo natriurético tipo C (CNP), com características gênicas, estruturais e mecanismo de ação parecidos com os do ANP e BNP. Formou-se então a família dos peptídeos natriuréticos (ESPINER *et al.*, 1995; SUDOH *et al.*, 1990).

A família dos peptídeos natriuréticos (ANP, BNP, CNP) possui uma base estrutural formada por uma porção carboxiterminal e por um anel composto de aminoácidos (YANDLE, 1994). O ANP e o BNP são de origem cardíaca e o CNP de origem endotelial (RUSKOAHO, 2003).

Os cardiomiócitos produzem e secretam a família dos hormônios natriuréticos cardíacos, que têm potente ação diurética natriurética, com relaxamento dos músculos lisos e ainda carregam complexas interações com o sistema neuro-hormonal (CLERICO; LEVARSI; MARIANI, 1999; RUSKOAHO, 2003).

2.3.2 Peptídeo natriurético tipo B

O BNP possui uma seqüência e uma estrutura em anel quase idênticas à do ANP. Mas estudos posteriores mostraram que ele era de produção cardíaca, secretado pelos miócitos cardíacos atriais e ventriculares, sendo o ventrículo esquerdo o principal produtor (NAKAO *et al.*, 1992a; 1992b; YASSUE *et al.*, 1994).

Na espécie humana, a síntese extracardíaca do BNP foi demonstrada no cérebro, adrenal e células amnióticas (ESPINER *et al.*, 1995; MUKOYAMA *et al.*, 1991).

O BNP é um peptídeo com 32 aminoácidos (HINO *et al.*, 1990) armazenados em sua seqüência ativa, pronto para liberação (YANDLE, 1994). Seu codron está localizado no braço curto do cromossoma 1, perto do ANP (COWIE; MENDEZ, 2003).

Na espécie humana, os códigos gênicos do BNP possuem três exons e dois introns, que geram o pré-BNP com 134 aminoácidos, após a remoção do sinal

peptídico, resultando em pró-BNP, que possui 108 aminoácidos (NAKAO *et al.*, 1992a).

A concentração de BNP plasmático é equivalente a 2 a 5% da concentração de ANP produzida no átrio e a 20 a 50% da concentração produzida no ventrículo. Acredita-se que este peptídeo seja secretado em resposta ao aumento sustentado da pressão intramural ventricular (MUKOYAMA *et al.*, 1991).

A produção do BNP é estimulada por sobrecarga volêmica (RUSKAHO, 1992). O fator mais importante de liberação do BNP é o aumento sustentado na pressão transmural do ventrículo, determinado por sobrecarga ventricular (KINNUNEM; VUOLTEENAHO; RUSKOAHO, 1993; TSUCHIMOCHI *et al.*, 1988).

Um estudo realizado em ratos por Ogawa *et al.* (1991) demonstrou que o BNP é produzido principalmente pelos ventrículos, pois mesmo após a remoção dos átrios, 60% da sua concentração foram mantidos.

Durante a sobrecarga hemodinâmica, a síntese e secreção de BNP estão aumentadas. Na insuficiência cardíaca ou em síndromes coronarianas agudas, há elevação dos níveis circulantes de ANP e BNP, que tem implicações diagnósticas e prognósticas (McGRATH *et al.*, 2005).

Os efeitos biológicos dos peptídeos natriuréticos são mediados por ligações destes hormônios com seus respectivos receptores de membrana localizados na superfície de células-alvo (ESPINER *et al.*, 1995; LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). Três tipos de receptores dos peptídeos natriuréticos foram identificados em tecidos de mamíferos: NPR-A, NPR-B e NPR-C (YANDEL, 1994.) Já foram isolados receptores específicos em vários tecidos como coração, rins, pulmões, árvore vascular e determinadas áreas do sistema nervoso central (ESPINER, 1994).

2.3.3 Peptídeos natriuréticos na circulação fetal

Yamaji *et al.* (1986) descreveram ANP em fetos humanos, dosando este hormônio em sangue venoso e arterial de 10 neonatos de parto normal, pelo método de radioimunoensaio (RIA). Esse estudo demonstrou a existência de ANP em cordão umbilical e ressaltou que o sangue arterial tinha níveis mais altos que o sangue venoso, indicando que o ANP é secretado pelo átrio ou outros tecidos de fetos humanos. O BNP foi detectado no coração de fetos normais com 10 semanas de idade gestacional (HYETT *et al.*, 1996).

A concentração plasmática do BNP e do ANP exibe rápido e marcante aumento após o nascimento, provavelmente gerado pela elevação da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Depois de três meses decresce para níveis típicos da fase adulta (COWIE; MENDEZ, 2003).

Em uma pesquisa feita por Lubbers e Eghtesady (2007) usando fetos de ovelhas, constatou-se que tanto o ANP como o BNP desempenham importante papel no desenvolvimento do sistema circulatório fetal. Neonatos com doenças cardíacas podem ter aumento significativo da concentração plasmática de BNP umbilical. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas aumentadas de BNP estão ligadas a elevado número de doenças congênitas do coração. A pesquisa relatou acentuado aumento dos níveis de BNP no líquido amniótico de animais hidrópicos.

Menezes (2002) determinou a presença de BNP na placenta humana utilizando a técnica de RIA, em sua tese de doutorado.

Holceberg *et al.* (1995) acreditam que o BNP possa servir como hormônio de estresse, que preserva adequada perfusão placentária.

Os estímulos que elevam a produção fetal dos peptídeos vasoativos natriuréticos ainda não são bem definidos, mas já se reconhece que em fetos humanos a expansão volumétrica é um deles (WALTHER *et al.*, 2002).

Os níveis de BNP estavam substancialmente mais elevados em fetos de ovelhas hidrópicos do que em fetos com hipertrofia compensatória, especialmente quando ajustado por idade gestacional (LUBBLERS; EGHESADY, 2007).

Níveis elevados de ANP e BNP observados no coração fetal e a capacidade de responderem a estímulos de volume indicam que esse é um sistema de peptídeos funcional durante a gestação, com importante ação na regulação da pressão sangüínea e equilíbrio (sódio/água) durante o desenvolvimento de embriões, assim como em adultos (CAMERON; ELLEMRS, 2003).

Diminuição progressiva de BNP em líquido amniótico com o evoluir da gestação foi relatada por Itoh *et al.* (1993). Eles apuraram que o BNP alcança a decídua e o miométrio e pode levar o miométrio uterino a relaxamento, desenvolvendo um papel preventivo no trabalho de parto pré-termo. Esta teoria embasa-se no fato do BNP e do 8-bromo-GMPc diminuírem a magnitude e a freqüência das contrações espontâneas no miométrio humano e a contração miometrial induzida pela prostaglandina F² alfa no miométrio de ratas prenhas.

2.3.4 Mecanismos de ação dos peptídeos no adulto e no feto

A família dos peptídeos natriuréticos foi identificada com ações na pressão sangüínea e na homeostase dos líquidos corporais, por meio dos efeitos natriuréticos, diuréticos e vasodilatadores (ESPINER *et al.*, 1995; RUBATTU; VOLPE, 2001).

O potente efeito diurético e natriurético dos peptídeos natriuréticos ANP e BNP está principalmente relacionado com o aumento do índice de filtração glomerular e fração de filtração e com a inibição da reabsorção de sódio (Na⁺) no nível dos ductos coletores (McGRATH *et al.*, 2005).

Mais recentemente, foram relatados efeitos antiproliferativos nos tecidos cardiovasculares e regulação parácrina do crescimento ósseo (CAO; GARDNER, 1995).

Vários estudos sugerem que os hormônios cardíacos natriuréticos podem ter valor clínico no *screening* e na classificação de pacientes com insuficiência cardíaca. O BNP e o NT-pró-BNP são importantes marcadores da função cardíaca, principalmente de alterações da função ventricular esquerda. Os dois são secretados na circulação em iguais quantidades, mas existe diferença entre seus níveis circulantes, devido a distintos receptores e mecanismos de *clearance*. Ambos os peptídeos mostraram valor equivalente como marcadores prognósticos e diagnósticos, mas a experiência clínica com o BNP é maior (PFISTER; SCHNEIDER, 2004).

Bajoria, Ward e Chatterjee (2002) também preconizaram que o BNP é um sensível marcador da gravidade da disfunção cardíaca na vida intra-uterina, enquanto o ANP atua sinergicamente na homeostase e natriurese fetal. Esses mesmos autores referiram que o peptídeo ANP secretado em resposta ao estiramento atrial pode atuar como um fator anti-hipertensivo e anti-hipervolêmico via guanilil ciclase-A no rim fetal, enquanto o BNP é produzido primariamente em resposta à sobrecarga ventricular, como um fator antifibrótico durante o remodelamento ventricular.

ANP e BNP atuam via receptor localizado no rim, córtex da adrenal e no sistema vascular (KOLLER; GOEDDEL, 1992).

Os dois peptídeos (ANP e BNP) estão envolvidos na manutenção da natriurese, da inibição da secreção de aldosterona, da redução do volume intravascular e da pressão (GANGULY *et al.*, 1989). Também controlam a pressão arterial, a pressão de enchimento cardíaco e o débito cardíaco (MAACK, 1996).

Esses dois hormônios afetam diretamente a função dos vasos sanguíneos por meio da diminuição do tônus dos músculos lisos desses vasos, da diminuição da resistência vascular periférica e aumento da permeabilidade vascular. Os peptídeos natriuréticos mostraram-se importantes reguladores dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático, com hormônios que contrabalançam o aumento da pressão e do volume sanguíneos (McGRATH *et al.*, 2005).

Após dois anos do descobrimento do BNP, detectou-se aumento dos níveis plasmáticos deste peptídeo em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente nos mais sintomáticos (MUKOYAMA; NAKAO; SAITO, 1990). Sua ação se dá preferencialmente como um hormônio circulante e não como neurotransmissor (MUKOYAMA *et al.*, 1991).

A concentração plasmática do BNP sobe em várias circunstâncias patogênicas, especialmente na insuficiência cardíaca. Muitos estudos referenciam que a medida do BNP tem utilidade clínica na exclusão de outros diagnósticos e promove o prognóstico daqueles com insuficiência cardíaca e outras doenças cardíacas (COWIE; MENDEZ, 2003).

Corrêa Jr. (2002) salientou que as concentrações séricas do BNP são maiores em recém-nascidos de mães hipertensas apenas quando fetos com crescimento intra-uterino restrito são incluídos na análise. Destacou, também, que as concentrações séricas do ANP e do BNP fetais só são influenciadas significativamente pelo aumento da pressão arterial materna após lesão placentária e desenvolvimento de crescimento intra-uterino restrito.

Walther, Stepan e Faber (2001) demonstraram, em fetos humanos, uma distinta resposta peptídica vasoativa em relação à sobrecarga cardíaca de curta ou de longa duração. Os fetos anêmicos (sobrecarga de volume de longa duração) apresentaram significativo aumento dos níveis de ANP, sem aumento do BNP. Já após a sobrecarga de volume de curta duração, como a que ocorre após transfusão intravascular, os fetos exibiram apenas aumento do BNP.

Embora o ANP e o BNP se liguem aos mesmos receptores, eles têm diferentes tipos de metabolismo e atividade biológica. Suas produções e secreções podem ser reguladas de forma diferente nos humanos (CLERICO *et al.*, 2000).

Algumas investigações nesta área são contraditórias, como a de Lang *et al.* (1993), que relataram aumento de ANP após infusão salina em voluntários saudáveis. Talvez essa contradição possa ser explicada pela exaustão do estoque de ANP no coração fetal no estágio de sobrecarga crônica. Esse trabalho realçou ser o

BNP um peptídeo de liberação imediata na súbita sobrecarga cardíaca e exercer relevante papel já no período embrionário. Registrou, também, que os níveis de peptídeos vasoativos mais altos na circulação fetal podem ter importante função no controle do débito cardíaco do feto.

2.3.5 Métodos de detecção do BNP

Não há concordância sobre que método seria melhor para dosar BNP e NT-pró-BNP. O desenvolvimento de métodos simples, precisos e acurados tem sido difícil por causa das baixas concentrações encontradas em pessoas saudias e por causa de suas características estruturais, metabólicas e fisiológicas. Métodos diferentes de dosagem podem chegar a resultados diversos (CLERICO *et al.*, 2000).

Os hormônios cardíacos são geralmente dosados com ensaios competitivos que usam rótulos radioativos como, por exemplo, o RIA. A principal vantagem deste método comparada com outros ensaios está no mais baixo custo. A substituição do RIA por outro método não-competitivo poderia aumentar o custo do material em duas a três vezes ou mais. No entanto, traçados radioativos são menos estáveis e menos seguros que os não-radioativos (CLERICO *et al.*, 2000).

O teste de dosagem dos peptídeos vasoativos pela técnica do ensaio imunorradiométrico (IRMA) testado em 1996 (CLERICO *et al.*, 1996) caracteriza-se por utilizar amostras de pequeno volume, mantendo a mesma confiabilidade dos resultados do RIA (CLERICO; LEVARSI; MARIANI, 1999), tornando o método potencialmente de grande utilização no feto humano, mesmo distante do termo.

Brescia (2006) usou pela primeira vez o método IRMA para dosagem dos peptídeos vasoativos em sangue fetal. Os resultados de sua pesquisa foram conclusivos em mostrar dosagem do ANP e do BNP em fetos na faixa gestacional entre 23 e 33 semanas.

Durante a última década, muitos grupos têm elucidado alguns conceitos sobre o sistema dos peptídeos natriuréticos e seu papel no coração de adultos normais e

também em casos de cardiopatias, mas estudos em fetos humanos e o seu comportamento na hemodinâmica ainda são pouco conhecidos. A avaliação dos peptídeos vasoativos, em fetos anêmicos, poderá contribuir em muito para o conhecimento dessas substâncias na manutenção do equilíbrio hemodinâmico fetal.

3 OBJETIVOS

- Verificar se existe relação entre os níveis plasmáticos de BNP e o índice cardiofemoral, em fetos com risco de anemia devido à doença hemolítica perinatal.
- Verificar se existe associação entre a concentração de BNP plasmático com os parâmetros gasométricos fetais e a medida do ICF, simultaneamente.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

No período de setembro de 2001 a maio de 2007, realizou-se estudo observacional transversal no qual foram selecionadas, de forma aleatória, 33 pacientes com isoimunização por antígenos eritrocitários, provenientes do Ambulatório Carlos Chagas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Essas pacientes pertenciam ao grupo de gestantes acompanhadas no CEMEFE de acordo com o protocolo desse serviço (ANEXO A).

Foram realizadas 86 cordocenteses no seguimento a essas pacientes, mas somente a primeira cordocentese de cada feto foi selecionada para este estudo.

Todas as gestantes foram submetidas a exames de US com medidas do DBVE e fêmur para cálculo do ICF, seis horas antes da cordocentese.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Fetos de gestantes isoimunizadas por antígenos eritrocitários, com indicação de cordocentese para diagnóstico de anemia fetal, segundo protocolo do serviço (ANEXO A).
- Todas as pacientes deveriam concordar com os termos do Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B).

4.1.2 Caracterizações das gestantes estudadas

As gestantes que participaram deste estudo foram caracterizadas quanto à idade e à paridade, conforme apresentado nas TAB. 1, 2 e 3. Observa-se que 42% estavam abaixo de 30 anos e 60% concentraram-se entre 25 e 34 anos de idade.

A idade cronológica média das gestantes foi de 30 anos, com desvio-padrão de 5,7. A média do número de gestações foi de quatro gestações, com desvio-padrão de 1,7. Quanto ao número de gestações, 49% apresentaram mais de três, isto é, já eram multíparas

TABELA 1

Distribuição das gestantes segundo a idade (em anos),
no momento da inclusão no estudo

Idade materna	Freqüência	Percentual
≤19	1	3
20 a 24	3	9
25 a 29	10	30
30 a 34	10	30
≥35	9	28
Total	33	100,0

TABELA 2

Caracterização das pacientes quanto à idade cronológica e paridade, no momento da inclusão no estudo

Características	Min-Máx	Média	Desvio-padrão	Mediana
Idade materna	19 - 41	30	5,7	30,0
Paridade	1 - 9	4	1,7	3

TABELA 3

Distribuição das gestantes segundo o número de gestações

Número de gestações	Frequência	Porcentagem
1	1	3
2	6	18
3	10	30
≥4	16	49
TOTAL	33	100,0

A idade gestacional das pacientes foi determinada pela data da última menstruação e confirmada pelo exame de US realizado tão logo essa paciente ingressava no serviço.

Como a maioria das pacientes atendidas no CEMEFE foi encaminhada por diferentes serviços, nota-se que sua matrícula no pré-natal ocorria mais tardiamente; 64% chegavam já no final do segundo trimestre, início do terceiro. Sendo assim, a média da idade gestacional no momento de sua inclusão no estudo é de $26,6 \pm 2,4$ semanas de gestação (TAB. 4 e 5).

TABELA 4

Distribuição das gestantes segundo a idade gestacional, no momento da inclusão no estudo

Idade gestacional em semanas	Frequência	Porcentagem
21 a 24	7	21
25 a 29	21	64
30 a 34	5	15
TOTAL	33	100,0

TABELA 5
 Caracterização dos casos segundo a idade gestacional,
 no momento da inclusão no estudo

Características	n	Média e Desvio- Padrão	Mín	Máx	Mediana
Idade gestacional em semanas	33	26,6 ± 2,4	22	31	27

No GRÁF. 1 pode-se notar o predomínio dos grupos sanguíneos A e O, que representam 84,8%.

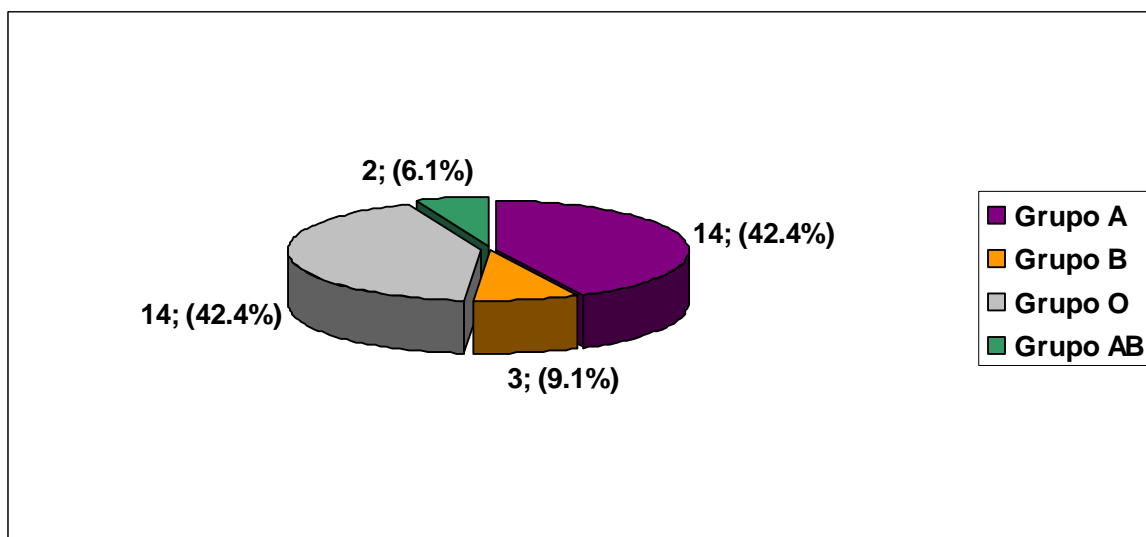
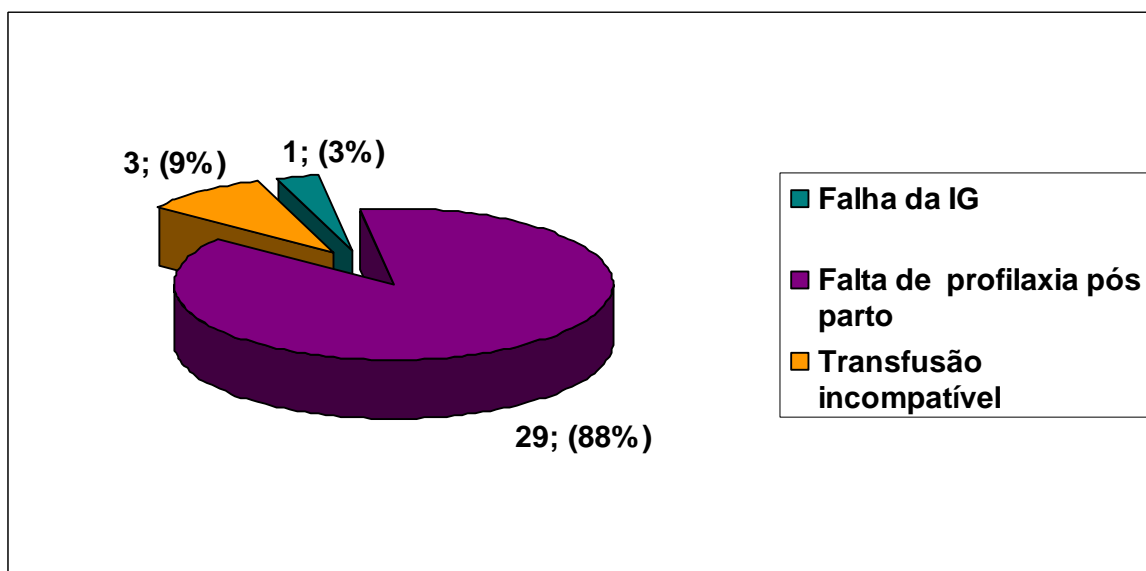


GRÁFICO 1 - Distribuição das gestantes de acordo com o grupo sanguíneo.

A distribuição das gestantes de acordo com a provável causa da isoimunização está representada no GRÁF. 2. Verifica-se que, apesar de disponível, a falta de profilaxia pós-parto contribuiu com 88% das causas citadas.



n=33

GRÁFICO 2 - Distribuição das gestantes segundo a provável causa de isoimunização.

O anticorpo antiD isoladamente ocorreu em 44,5% das gestantes e apareceu associado a outros, exceto em uma gestante (TAB. 6).

TABELA 6

Distribuição das pacientes quanto ao painel de hemácias

Tipo de anticorpos	Frequência	Percentual
AntiD	15	44,5
AntiD AntiC	6	18,2
AntiD-c-E	5	15,2
AntiD-c	3	9,1
AntiD-Kell	1	3,0
AntiC-Fya-M-S-Kell-Skb	1	3,0
AntiD e AntiC Lea e Kell	1	3,0
AntiD-C-FyA	1	3,0
Total	33	100,0

4.2 Métodos

Foram realizados exames de ultra-som e coleta de sangue fetal por meio da cordocentese, em todas as gestantes.

4.2.1 Avaliação ultra-sonográfica

Foram realizados exames de US em todas as gestantes. Foi utilizado o aparelho de US SONOACE 8.800 (MEDSOM) com sonda setorial de 3,5 Mhz e filtro de 100 Hz.

O exame tinha como finalidade, entre outras, a determinação da idade gestacional a partir da biometria fetal pela medida do comprimento cabeça-nádega (CCN) ou DBP, técnicas descrita por Hadlock (1996). Também foram avaliadas a morfologia fetal, hidropisia, peso fetal, condições placentárias e líquido amniótico. Em todos os fetos eram realizadas medidas do DBVE e CF para cálculo do ICF. As medidas cardíacas foram realizadas conforme a seguinte técnica:

- A gestante era colocada em decúbito dorsal, com a cabeceira elevada a 30 graus e com leve inclinação lateral para a descompressão aorto-cava.
- Para obtenção da imagem das quatro câmaras cardíacas, em tempo real, o transdutor do modo-M foi direcionado para o plano sagital e girado em 90°.
- A seguir, o transdutor foi posicionado perpendicularmente ao septo interventricular, no plano das válvulas atrioventriculares (FIG. 2).
- Congelou-se a imagem no momento do fechamento das válvulas atrioventriculares ao final da diástole cardíaca, após obter-se o traçado de ondas. Nesse momento fez-se a medida do DBVE, que é determinada pela distância entre a parte externa dos epicárdios dos ventrículos direito e esquerdo (DE VORE; SIASSI; PLATT, 1984; WLADMIROFF; MCGHIE, 1981). A medida do DBVE inclui as paredes dos ventrículos direito e esquerdo, o septo interventricular e as dimensões internas das câmaras ventriculares (DE VORE, 2005) - (FIG. 3).

A seguir, realizou-se a medida do CF ao longo da diáfise, excluindo-se a epífise distal (HADCLOCK, 1996) - (FIG. 4).

Calculou-se, então, o índice cardiofemoral DBVE/CF, dividindo-se a medida do DBVE pelo comprimento do fêmur CF (BARCELOS, 2003; CABRAL *et al.*, 2008).

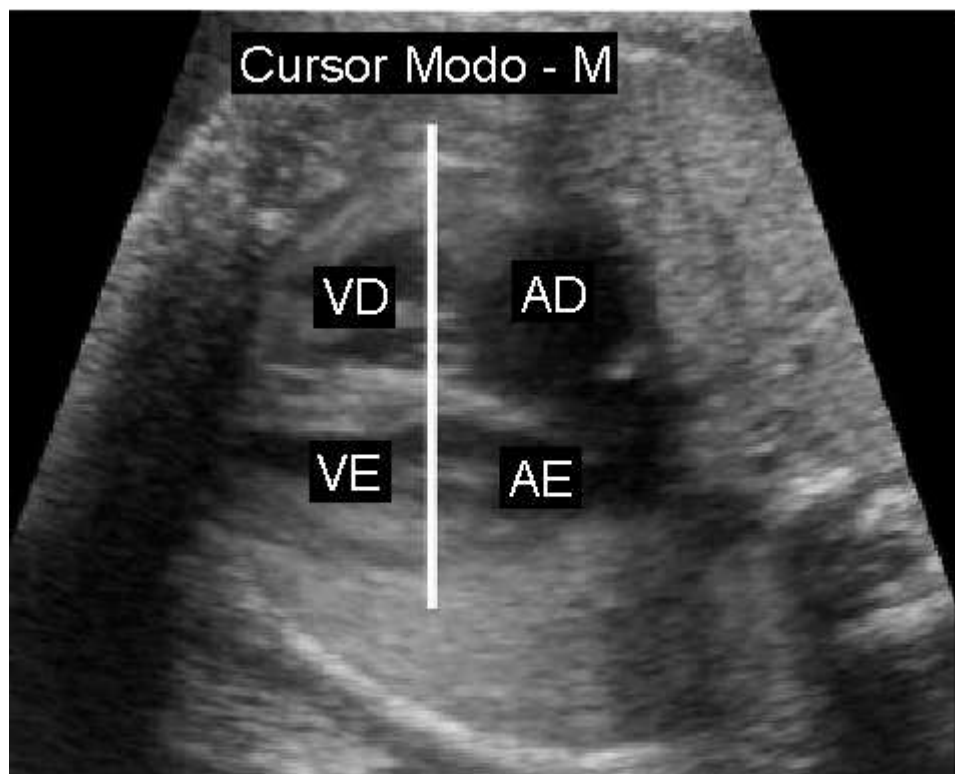


FIGURA 2 - Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano das válvulas atrioventriculares para o posicionamento do cursor do modo-M.

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

Fonte: gentilmente cedida por Hanan (2007).

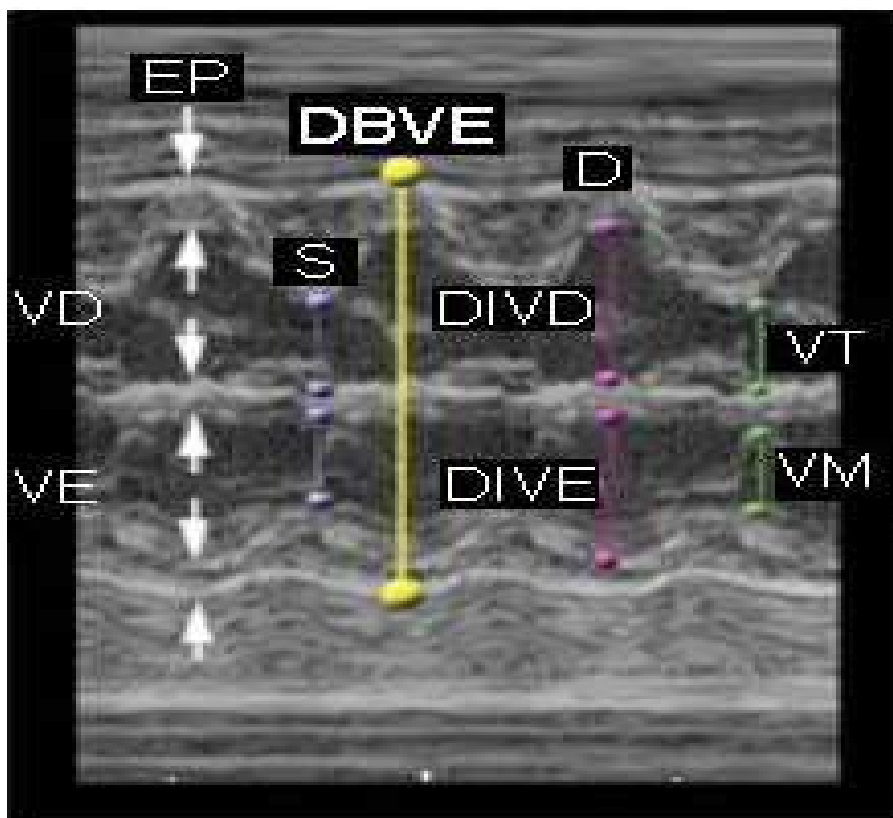


FIGURA 3 - Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do DBVE.

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

Fonte: gentilmente cedida por Hanan (2007).

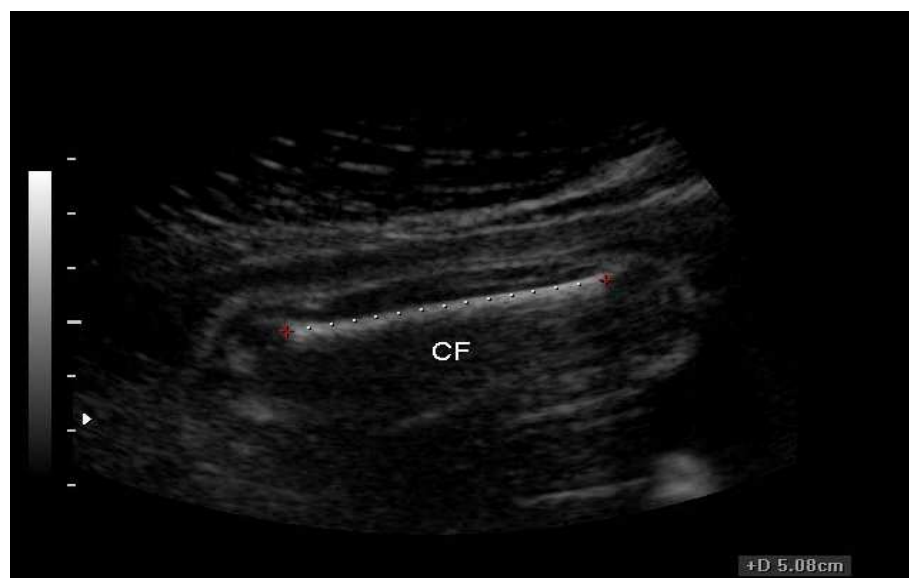


FIGURA 4 - Imagem ultra-sonográfica em modo-B e medida do CF.

Fonte: gentilmente cedida por Hanan (2007).

4.2.2 Técnica de coleta de sangue fetal para determinação da concentração de hemoglobina e gasometria

A cordocentese era realizada sob visão ultra-sonografia. Após anti-sepsia e anestesia local da parede abdominal materna no ponto a ser puncionado, era introduzida uma agulha calibre 22 sob visão ecográfica. Puncionava-se de preferência a veia umbilical próximo de sua inserção junto à placenta ou, quando não era possível, em alça livre. Posteriormente à coleta da amostra de sangue, uma gota do volume era colocada em uma microcuvita para determinação imediata da concentração de hemoglobina, utilizando-se fotômetro especialmente projetado para esta finalidade. O sistema utilizado foi o HEMOCUE® (B-HEMOGLOBIN Photometer HEMOCUE AB; ANGELHOM SWEDEN). Parte da amostra era enviada em seringa de 1 mL heparinizada ao Laboratório Central do HC/UFGM, para realização da gasometria fetal.

4.2.3 Classificação dos fetos quanto à anemia

Foi considerada anemia grave quando o déf Hb era superior a 5 g/dL e anemia leve quando era inferior a 5 g/dL. Fetos não anêmicos encontravam-se com déficit abaixo de 2 g/dL (BAHADO-SINGH *et al.* 1998; 1999). Segundo esses autores, o déf Hb > 5 g/dL seria o valor para a realização de transfusão intra-uterina, visto que o risco de hidropisia é remoto abaixo dessa faixa, ocorrendo mais freqüentemente quando o déficit é maior ou igual a 7 g/dL. Foram utilizados os valores médios da hemoglobina fetal por idade gestacional (NICOLAIDES *et al.* 1988b).

- Anemia grave déf Hb \geq 5 g/dL
- Anemia leve déf Hb < 5 g/dL
- Sem anemia déf Hb < 2 g/dL

4.2.4 Técnica de processamento e armazenamento do sangue fetal para dosagem de BNP

Parte do sangue fetal obtido pela cordocentese era centrifugado por 10 minutos em centrífuga refrigerada a 4 graus centígrados ($^{\circ}\text{C}$), empregando-se velocidade de 4.000 rotações por minuto (rpm), para separação do plasma.

O plasma era então pipetado, usando-se ponteiras descartáveis para tubos, tipo EPPENDORF, devidamente identificados de acordo com o registro de cada caso no banco de dados. Os tubos eram congelados em nitrogênio líquido, depois transferidos para o *freezer* a -80°C . Posteriormente, as amostras foram transportadas para o Instituto de Ciências Biológicas (ICB) em caixas de isopor com gelo seco, lacradas com fita adesiva para assegurar a manutenção da temperatura. No laboratório do ICB eram descongeladas e submetidas à técnica de RIA para dosagem de BNP.

4.2.5 Descrição da técnica de RIA para dosagem de BNP

As dosagens de BNP foram realizadas a partir do *kit* de radioimunoensaio de duplo-anticorpo (*Peninsula Laboratories, INC Radioimmunoassay kit for serum or plasma samples Human and/or rat*). O plasma foi submetido à extração usando-se colunas Sep-Pak C18 (*Waters Associates, Milford, MA*). As colunas de Sep-Pak foram ativadas com 8 mL de acetonitrila 100% e lavadas três vezes com 8 mL de acetato de amônio a 0,2%, com pH 4. Para diminuir a interferência das proteínas, a amostra foi previamente preparada, adicionando-se 1 mL de solução de ácido trifluoroacético 1% (TFA) a 1,0 mL de plasma. Essa mistura foi centrifugada e o sobrenadante resultante da centrifugação foi aplicado à coluna com o auxílio de uma seringa. Após a aplicação da amostra, a coluna foi lavada vagarosamente por três vezes com 3 mL de solução TFA 1% e o BNP adsorvido foi lavado com 3 mL de solução 60% de acetonitrila em TFA 1%. O eluído foi coletado em tubo de polipropileno conforme orientações do fabricante e evaporado em *Speed-Vac* para liofilização. Depois da evaporação, as amostras foram reconstituídas em 250 μL de tampão do ensaio e, então, dosadas por *kit* de RIA.

4.2.5.1 Radioimunoensaio para BNP

O BNP imunorreativo foi determinado por *kit* radioimunoensaio. A curva padrão do ensaio foi realizada concomitantemente com as amostras, apresentando oito pontos cujas concentrações eram de 1-128 pg/tubo. O BNP plasmático, extraído por Sep-Pak, foi reconstituído em 0,25 mL de tampão do *kit*. Foram pipetadas 100 μ L de cada amostra, em duplicatas, em tubo de polipropileno, ao qual foram adicionados 100 μ L do anticorpo primário (antiBNP) e, após serem agitadas, as amostras foram incubadas *overnight* com 100 μ L de 1° anticorpo específico antiBNP a 4°C. No dia seguinte, adicionaram-se 100 μ L (\pm 8.000 rpm) de 125 I-BNP e incubou-se por mais 24 horas a 4°C. No terceiro dia, foram adicionados 100 μ L do segundo anticorpo (soro de cabra antigamaglobulina IgG de ovelha) e 100 μ L de solução tampão contendo soro de coelho e a reação foi deixada incubando em temperatura ambiente por 90 minutos. Após esse período, adicionaram-se 0,5 mL de tampão do ensaio e as amostras foram centrifugadas (3.000 rpm, 20 min, 4°C) para separação do imunocomplexo. Depois de cuidadosa aspiração do sobrenadante, a radioatividade do precipitado foi determinada por contador gama (LKB).

4.2.6 Metodologia estatística

Trata-se de um estudo observacional transversal no qual os valores de BNP no sangue fetal foram correlacionados aos parâmetros da gasometria colhidos na mesma amostra e ao ICF calculado durante exame ultra-sonográfico realizado nesse mesmo dia.

As variáveis quantitativas para a caracterização desse grupo de estudo foram analisadas utilizando-se tabelas de frequência, medidas de tendência central (média, mediana), medidas de dispersão (desvio-padrão, mínimo, máximo) e gráfico de caixas.

Para análise comparativa de variáveis quantitativas por grupo pela presença ou não de alteração no ICF e de hidrópico e não-hidrópico, empregou-se o teste-t de médias, testes não-paramétricos.

Inicialmente, as concentrações de BNP plasmático fetal foram correlacionadas individualmente aos valores do ICF e aos parâmetros da gasometria fetal (análise univariada). Para essa análise empregou-se o coeficiente de Pearson.

Para o melhor entendimento da variabilidade observada nas concentrações de BNP plasmático fetal, usou-se a análise de correlação múltipla utilizando-se o parâmetro biofísico (ICF) e escolhendo-se um dos parâmetros bioquímicos da gasometria fetal. Somente os parâmetros gasométricos que apresentaram correlação de Pearson significativa em relação ao BNP ($p < 0,05$) na análise univariada foram utilizados na regressão múltipla.

A análise estatística e a construção dos gráficos foram feitas nos *softwares MINITAB 14* e *Microsoft Excel*. O nível de significância aceitável para os testes de hipótese foi $p < 0,05$.

4.2.7 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pela Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP) sob o número ETIC 279/04 (ANEXO C) e pela Diretoria de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG. Todas as pacientes participaram voluntariamente, tendo sido respeitados os princípios para pesquisa em seres humanos. As participantes foram informadas sobre os objetivos, a segurança e os tipos de exames propostos para a pesquisa e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, seguindo os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO B).

5 RESULTADOS

Nos 33 casos, a concentração de hemoglobina, em amostra colhida do cordão umbilical, apresentou média de 8,4 g/dL. O déf Hb variou de 0 a 9,9 g/dL (TAB 7).

TABELA7
Variações da concentração de hemoglobina
e do déf Hb na primeira cordocentese

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Hb g/dL	8,4	3,6	3,1	15,7	8,0
Déf Hb g/dL	4,6	3,5	0	9,9	5,0

N=33.

Quanto ao grau de anemia, observou-se que 17 (52%) fetos apresentavam anemia grave, oito (24%) tinham anemia leve e oito (24%) não tinham essa doença.

O GRÁF. 3 ilustra o valor percentual do grau de anemia fetal na primeira cordocentese, com mais de 50% casos de anemia grave.

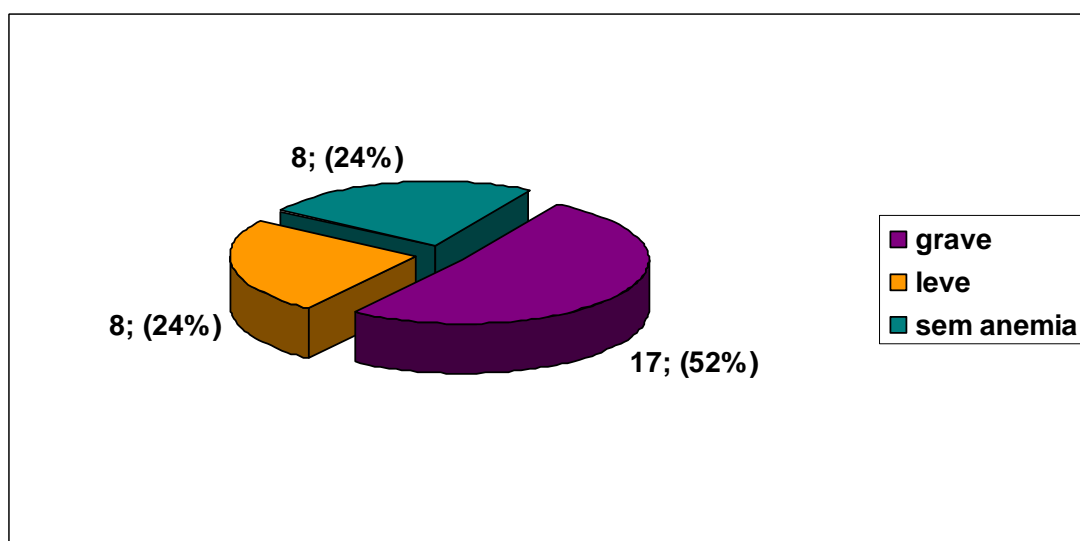


GRÁFICO 3 - Distribuição percentual dos fetos, de acordo com o grau de anemia.

As variações das medidas do CF, do DBVE e o cálculo do ICF do primeiro exame ultra-sonográfico de cada feto estão demonstrados na TAB. 8. O ICF variou de 0,43 a 0,87 e estava alterado em 22 fetos, correspondendo a 67% dos casos, conforme ilustrado na TAB. 9 e no GRÁF. 4.

TABELA 8
Variações das medidas do CF, DBVE e ICF

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
CF	4,9	0,7	3,8	6,1	4,9
DBVE	3,1	0,7	1,9	4,7	2,9
ICF	0,62	0,10	0,43	0,87	0,63

N=33.

TABELA 9
Porcentagem de ICF alterado

Índice cardiorfemoral	n	Porcentagem
Normal (<0,59)	11	33
Alterado (≥0,59)	22	67
Total	33	100,0

O GRÁF. 4 mostra o percentual de fetos que apresentavam ICF acima do parâmetro normal.

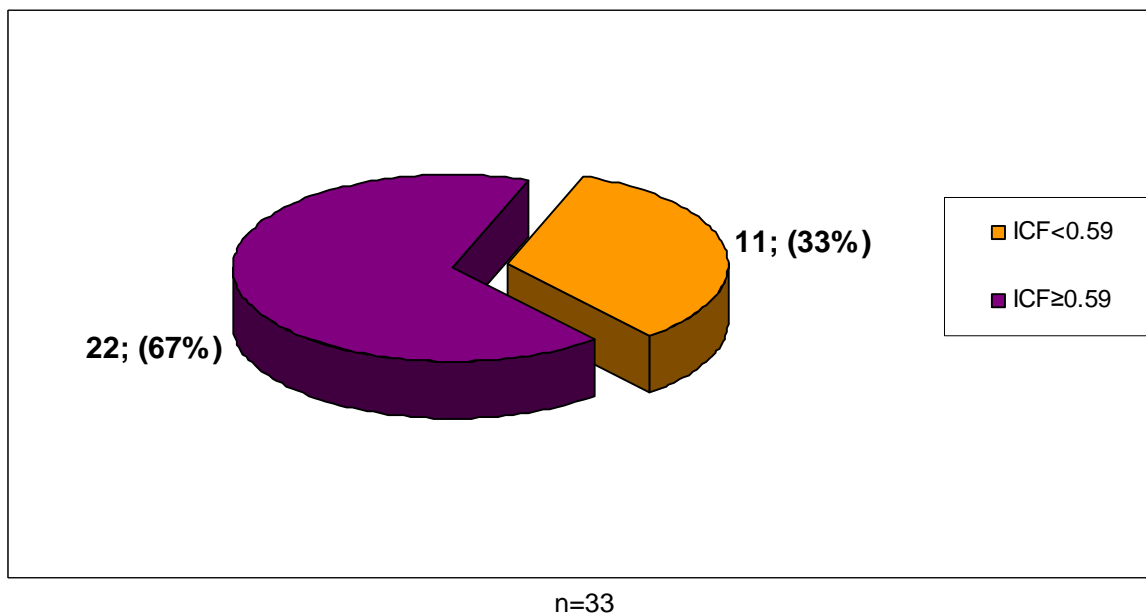


GRÁFICO 4 - Distribuição dos fetos de acordo com a alteração do ICF.

Existe significativa diferença entre as concentrações de hemoglobina na presença da alteração do ICF, isto é, o valor médio da Hb é mais baixo em fetos com ICF alterado (TAB. 10).

TABELA 10

Valores da concentração de hemoglobina (g/dL) em sangue fetal segundo alteração do ICF

Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
ICF normal (<0,59)	11	10,4	4,3	4,1	15,7
ICF alterado (≥0,59)	22	7,3	2,9	3,1	14,1
Total	33				

P<0,05 (teste-t de médias).

Existe correlação inversa entre os níveis de hemoglobina e os valores do ICF, isto é, quanto mais baixos os níveis de hemoglobina, mais alto é o valor do ICF. O GRÁF. 5 demonstra essa correlação.

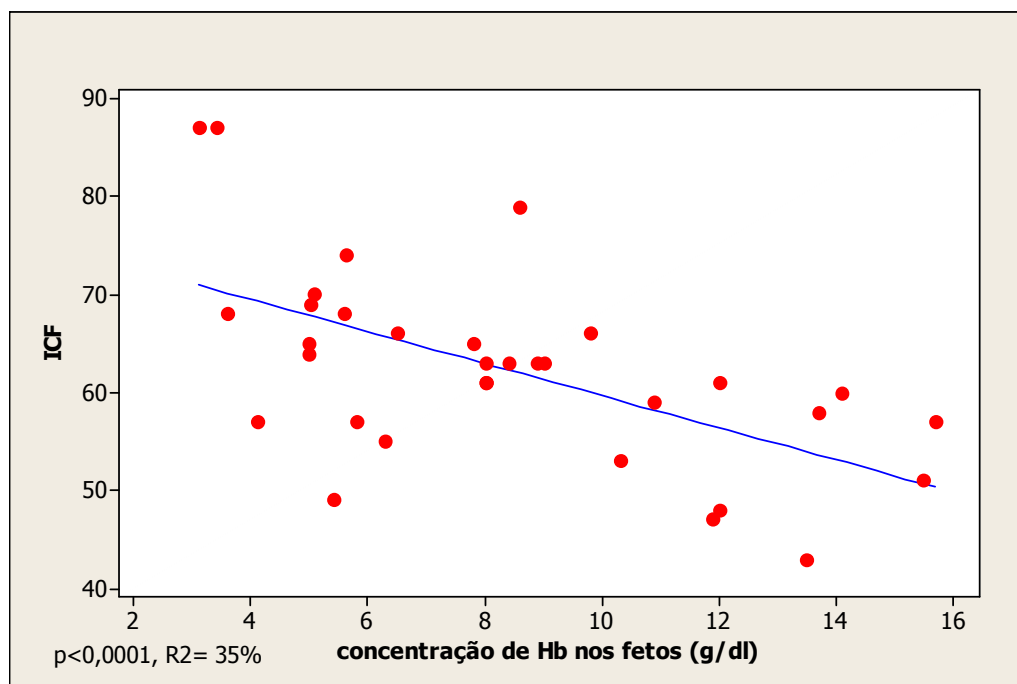


GRÁFICO 5 - Correlação entre a concentração de hemoglobina (g/dL) e ICF.
 $p < 0,0001$, $R^2 = 35\%$.

O valor médio do déf Hb foi maior em fetos com ICF alterado comparado aos fetos com ICF normal (TAB. 11).

TABELA 11

Valores do déf Hb (g/dL) em sangue fetal segundo alteração do ICF

Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
ICF normal (<0,59)	11	2,7	4,4	- 2,5	9,3
ICF alterado (≥0,59)	22	5,5	2,8	- 1,1	9,9
Total	33	-	-	-	-

$p < 0,0001$.

Observou-se correlação direta e significativa entre os valores do déf Hb e a medida do ICF, relação esta ilustrada no GRÁF. 6.

Pode-se observar que o aumento no déf Hb se associa ao crescimento dos valores do ICF.

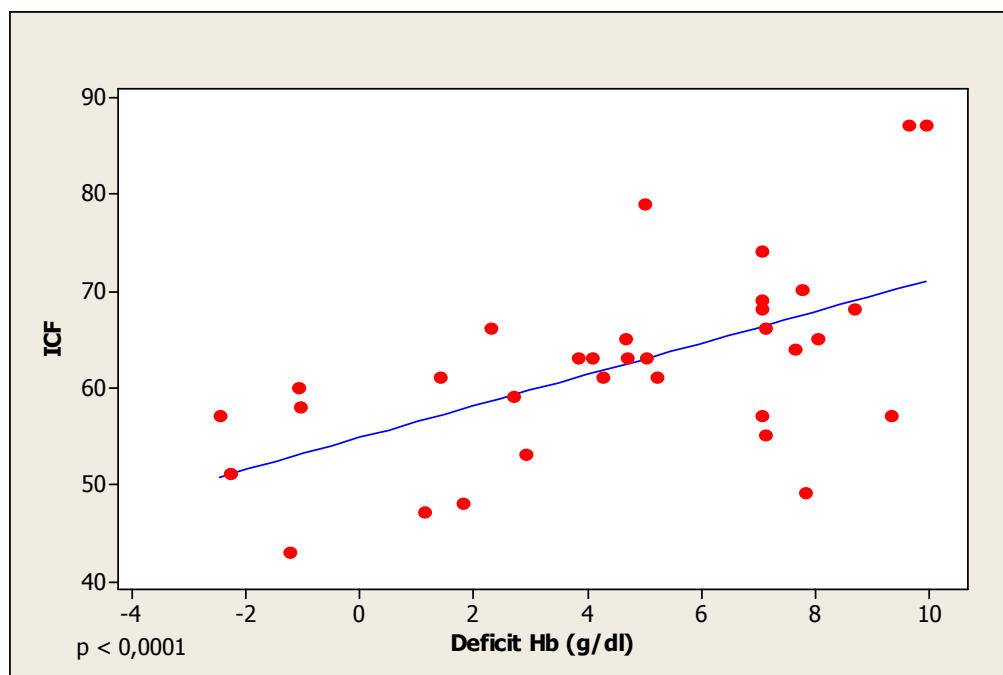


GRÁFICO 6 - Correlação entre o déf Hb (g/dL) e o ICF.

$p < 0,0001$ $R^2 = 34\%$.

A dosagem de BNP apresentou acentuada variação, de 0,6 a 549,5 pg/mL, com média de 40,8 (TAB. 12).

TABELA 12

Variação das concentrações de BNP

Variável	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
BNP pg/mL	40,8	19,1	0,60	549,5	7,24

N= 33

A correlação da dosagem do BNP com o ICF foi moderada e significativa (coeficiente Pearson $r=0,61$, $p < 0,0001$). O aumento na concentração de BNP associou-se a valores mais altos do ICF. Desta forma, fetos com dilatação cardíaca vista a partir da alteração do ICF apresentaram as maiores concentrações de BNP (GRÁF. 7).

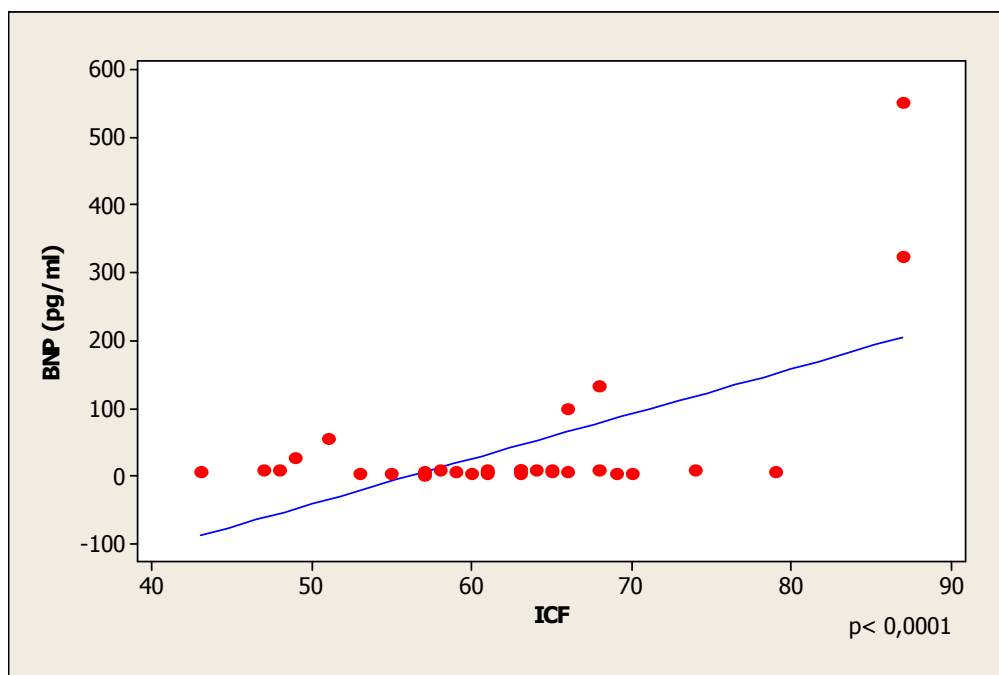


GRÁFICO 7 - Correlação entre o ICF e a concentração de BNP.

$P < 0,0001$ $R^2 = 37\%$.

A seguir serão apresentados os resultados relativos à associação entre BNP e os parâmetros da gasometria de sangue fetal. Entre os parâmetros da gasometria, o pH, bicarbonato de sódio (HCO_3) e excesso de base (BE) apresentaram correlação significativa com o BNP na avaliação de regressão univariada, conforme é mostrado na TAB. 13.

TABELA 13

Associação entre BNP e os parâmetros gasométricos fetais

Parâmetros gasométricos	Coefficiente de regressão	R^2	p
pH	-681,9	43,4%	< 0,0001
HCO_3	8,40	80,0%	<0,0001
SaO^2	0,70	2,6%	0,37
PO^2	0,57	0,8%	0,62
PCO^2	-1,63	5,6%	0,19
BE	-5,0	16,7%	0,02

A avaliação múltipla entre o BNP plasmático fetal e os parâmetros bioquímicos e biofísico fetais está demonstrada nas TAB. 14, 15 e 16.

Na TAB. 14, as variações nas concentrações de BNP são bem explicadas pelos valores do HCO_3 e ICF ($R^2 = 79,5\%$). Quase 80% da variação do BNP podem ser explicados por essas variáveis. No entanto, o HCO_3 possui importância relativamente maior que o ICF visto pelo coeficiente padrão de 8,2.

TABELA 14

Correlação entre BNP plasmático fetal, medida do ICF e HCO_3 em sangue fetal, por análise de regressão múltipla

Parâmetros	Coefficiente de regressão	Coefficiente padronizado	p
ICF	1,2	1,12	0,27
HCO_3	7,8	8,2	<0,0001

$P < 0,0001$, $R^2 = 79,5\%$.

A análise de regressão múltipla entre BNP e o parâmetro biofísico e um bioquímico (pH, ICF) também foi significativa e capaz de explicar 49,6% das alterações da concentração de BNP plasmático fetal (TAB. 15). Aqui também o parâmetro bioquímico (pH) foi mais importante que o parâmetro biofísico (ICF).

TABELA 15

Correlação entre BNP plasmático, medida do ICF e pH, em sangue fetal, por análise de regressão múltipla

Parâmetros	Coefficiente de regressão	Coefficiente padronizado	p
ICF	3,95	2,4	0,02
pH	-482,1	3,14	0,004

$P < 0,0001$, $R^2 = 49,6\%$.

Ao fazer essa mesma análise trocando o parâmetro bioquímico da gasometria por BE, novamente encontra-se correlação significativa (TAB. 16). Neste caso, o ICF

foi mais importante que o BE para explicar as variações do BNP (coeficiente padrão = 4,11).

TABELA 16

Correlação entre BNP plasmático, medida do ICF e BE, em sangue fetal, por análise de regressão múltipla

Parâmetros	Coeficiente de regressão	Coeficiente padronizado	p
ICF	6,06	4,11	<0,0001
BE	-3,81	2,31	0,027

$P < 0,0001$, $R^2 = 43,2\%$.

Finalmente, apresentam-se as novas correlações entre ICF, HCO_3 e BNP em fetos hidróticos e não-hidróticos.

Analisando-se os fetos quanto à presença de sinais de hidropisia fetal, observa-se que 39% deles apresentavam-se hidróticos (GRÁF. 8).

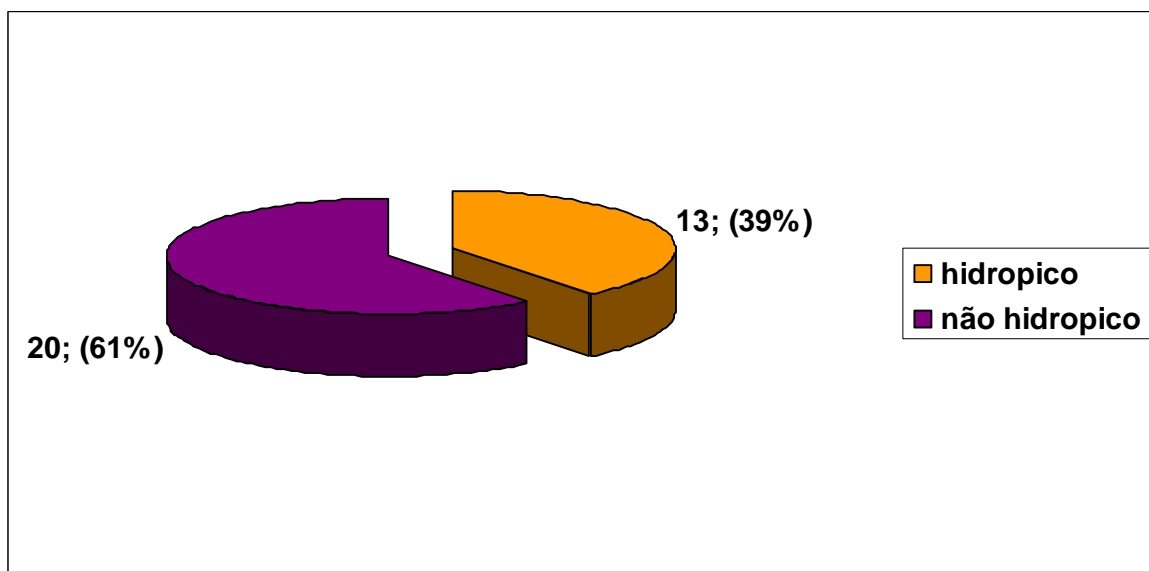


GRÁFICO 8 - Distribuição dos fetos quanto à presença de hidropisia.

Na TAB. 17 vê-se a distribuição do déf Hb em fetos hidróticos e não-hidróticos. Verifica-se que nos fetos hidróticos o déf Hb é quase o dobro do apresentado nos fetos não-hidróticos, mas essa diferença não foi significativa.

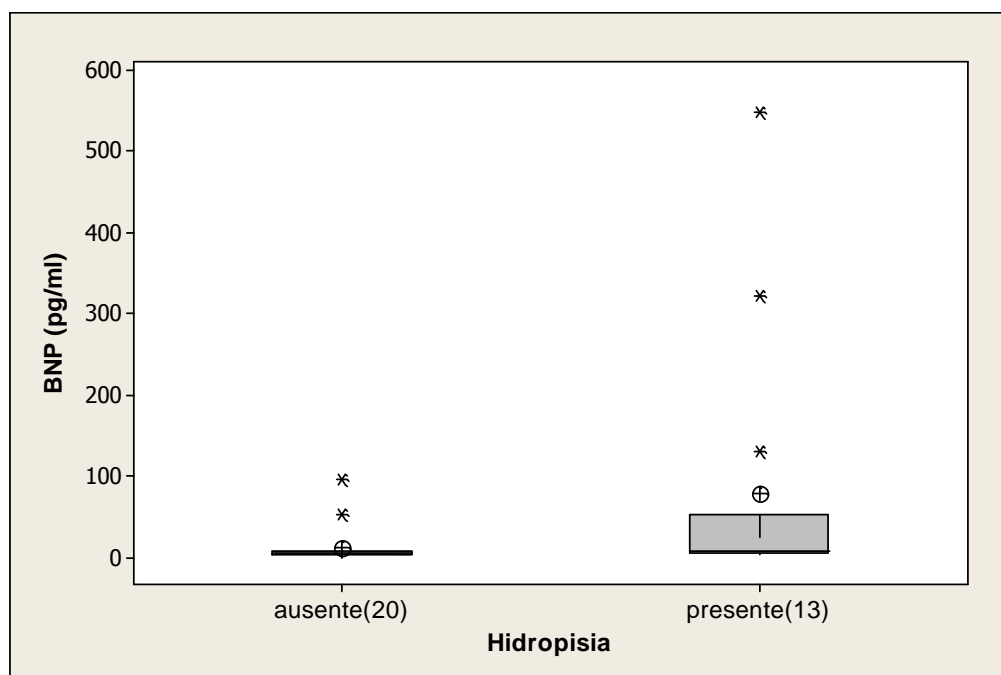
TABELA 17

Valores do déf Hb (g/dL) em fetos hidróticos e não-hidróticos

Hidropisia	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Ausente	20	3,6	3,58	0	9,31
Presente	13	6,1	3,14	0	9,93

P= 0,073.

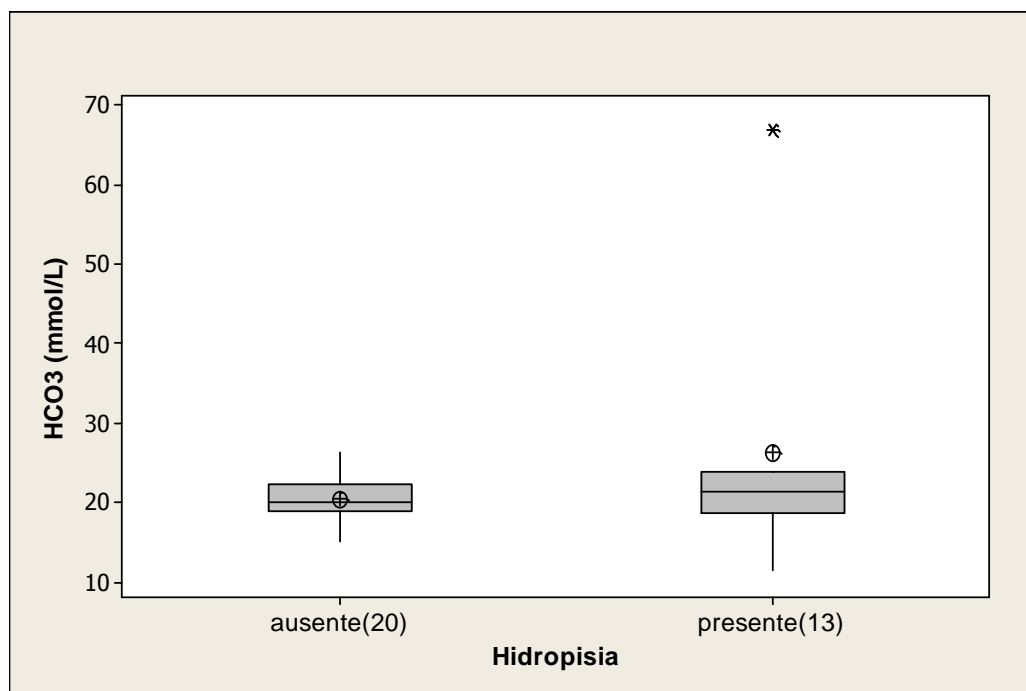
Na comparação dos valores de BNP entre fetos hidróticos e não-hidróticos, nota-se que esses valores foram mais altos nos fetos hidróticos, cuja diferença, no entanto, não foi significativa (GRÁF. 9).



P= 0,156.

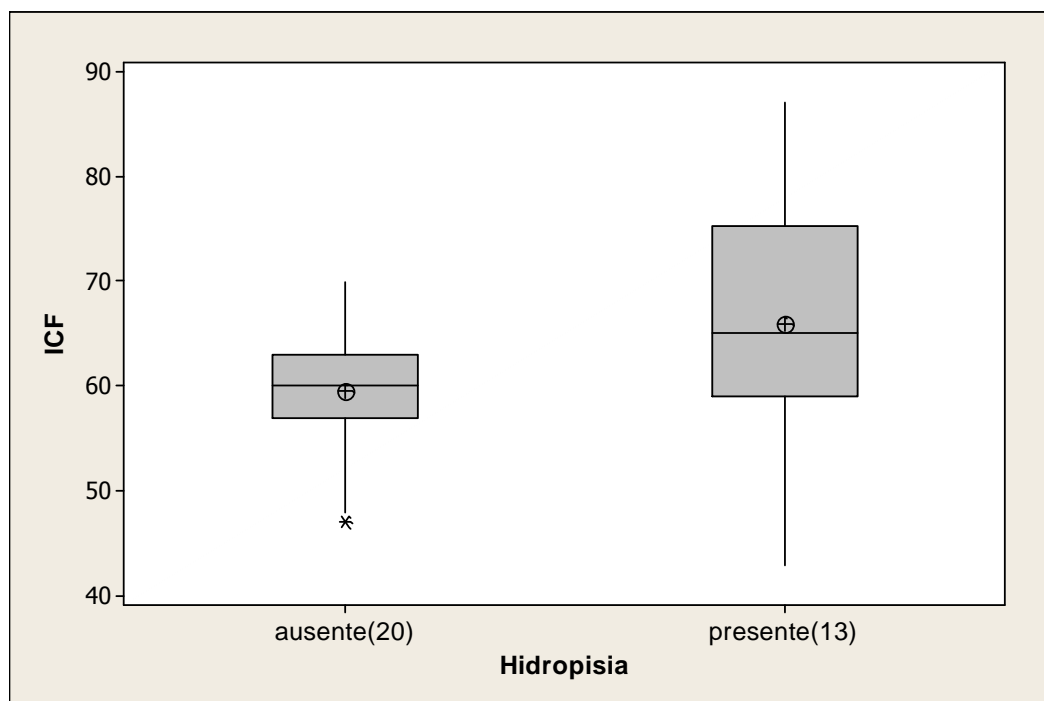
GRÁFICO 9 - Valores de BNP em fetos hidróticos e não-hidróticos.

O mesmo foi observado ao se avaliar a medida do ICF em fetos hidróticos e não-hidróticos (GRÁF. 10) e HCO_3 (GRÁF. 11). Aqui também se constata que não houve diferença significativa. Talvez essa falta de correlação se deva ao pequeno número da amostra deste estudo.



P= 0,251.

GRÁFICO 10 - Valores de HCO_3 em fetos hidróticos e não-hidróticos.



P= 0,107.

GRÁFICO 11 - Valores do ICF em fetos hidrópicos e não-hidrópicos.

6 COMENTÁRIOS

O presente estudo tem importância fundamental ao proporcionar alguns conhecimentos relevantes a respeito da fisiologia fetal. As pesquisas que tratam desse aspecto são escassas, em decorrência da limitação dos experimentos em humanos. Portanto, os modelos que se prestam à aquisição de novos conhecimentos da fisiologia do feto humano são aqueles desenhados por quadros patogênicos específicos.

A anemia fetal decorrente da hemólise provocada pelos anticorpos maternos contra os antígenos embrionários fetais permite que se estudem alguns aspectos da fisiologia cardíaca fetal a partir do conhecimento de que nesta situação há evidente quadro de insuficiência contrátil do miocárdio fetal. Pois a anemia fetal é uma causa importante de insuficiência cardíaca de alto débito com aumento secundário da pressão hidrostática capilar, que aparece após o feto recorrer a todos os seus mecanismos de compensação que o levam a alterações hematológicas, hemodinâmicas e metabólicas (NICOLAIDES, 1989).

Essas alterações foram descritas por vários autores e na fase mais crítica os fetos apresentam:

- Recrutamento da eritropoiese extramedular em sítios primários como fígado e baço, mas também de outros como rins, adrenais e as mucosas intestinais, após esgotamento da medula (NICOLAIDES, 1989).
- Elevação do débito cardíaco secundário ao aumento da fração de ejeção, devida principalmente à redução da viscosidade do sangue (BAHADO-SINGH *et al.*, 1999; BILARDO; CAMPEBLL; NICOLAIDES, 1988; MARI *et al.*, 1990; RIGHTMIRE *et al.*, 1986; RIZZO *et al.*, 1990).

Lysikiewicz, Bracero e Telani (1993), por intermédio da DP da veia cava inferior, avaliaram a pré-carga e encontraram redução na porcentagem de fluxo reverso durante a contração atrial, o que sugere aumento da pressão no átrio, secundário ao aumento da contratilidade miocárdica ou à redução da viscosidade sangüínea.

Nos indivíduos adultos com quadro inicial de ICC, há aumento da pressão atrial e os hormônios cardíacos natriuréticos são ativados pelo aumento da distensão das paredes miocárdicas. O fator mais importante de liberação do BNP é o aumento sustentado na pressão transmural do ventrículo, determinado por sobrecarga ventricular (RUSKOAHO, 1992).

O BNP está elevado em pacientes sintomáticos ou assintomáticos com disfunção ventricular esquerda e aumenta proporcionalmente com o agravamento da ICC. Em adição, esse peptídeo tem se revelado um forte e independente preditor de morte súbita em pacientes com ICC (KALLISTRATOS *et al.*, 2007).

Essa resposta humoral verificada nos adultos foi também evidenciada no presente estudo, que mostrou a existência de significativa correlação entre os valores de BNP e as medidas do ICF obtidos durante o exame de US no momento da primeira cordocentese.

Esse comportamento já conhecido nos adultos é tão importante que muitos autores sugerem que o BNP pode ser clinicamente útil para *screening*, classificação e seguimento a pacientes com insuficiência cardíaca, atuando como marcador prognóstico de doenças cardíacas (CLERICO; EMDIN, 2004; DAO; KRISHNASWAMY; KASANEGRAAL, 2001).

Pouco se sabe sobre esse peptídeo na circulação fetal e neonatal, além do seu papel na regulação da pressão arterial e na homeostase dos líquidos corporais (WALTHER *et al.*, 2002).

Um marcador bioquímico da saúde cardíaca fetal poderia complementar dados que são vistos à ecocardiografia e, com isso, melhorar o acesso e a terapêutica fetal.

Peptídeos natriuréticos, especialmente o BNP, têm adquirido esse importante papel complementar tanto na cardiologia de adultos como pediátrica. Todavia, são poucos os conhecimentos sobre sua atuação em problemas cardíacos fetais e neonatais (LUBBERS; EGHESADYAL, 2007).

Esta pesquisa evidenciou que o BNP está presente na circulação fetal desde 22 semanas de gestação e que, na primeira cordocentese, quando foi retirada uma amostra para dosagem do BNP, todas as amostras positivaram sua presença.

O conhecimento a respeito da existência da quantidade de BNP em sangue fetal capaz de ser dosado pelas técnicas laboratoriais atuais (IRMA) foi demonstrado em nosso serviço por Brescia (2006).

O comportamento em condições patogênicas com variações na produção e/ou secreção do BNP ficou evidente neste trabalho, determinando que o mecanismo de secreção desse peptídeo diante da sobrecarga cardíaca fetal é semelhante àquele já conhecido nos adultos humanos.

A demonstração do aumento do BNP em plasma fetal sugere que o mecanismo que governa a liberação dos hormônios cardíacos no adulto é similar ao do feto.

Sabe-se que, além do fator mecânico (aumento da pressão cameral), existem outros que estimulam a secreção do BNP, entre os quais os estados de hipoxia e acidemia. Fez-se aqui a correlação individual entre BNP e cada parâmetro da gasometria fetal e percebeu-se que os únicos parâmetros que tiveram correlação significativa foram HCO_3 , pH e BE. Realizou-se, então, análise de correlação múltipla avaliando as variações de BNP diante de um parâmetro biofísico e outro bioquímico, isto é, BNP, ICF e HCO_3 ou pH ou BE. Viu-se, assim, que o HCO_3 associado ao ICF mostrou-se capaz de influenciar positivamente as concentrações do BNP. Logo, quase 80% da variação do BNP podem ser explicados por essas variáveis.

Portanto, também no feto o mecanismo de alteração do equilíbrio ácido-básico contribui na secreção de BNP.

É importante lembrar que a alteração do HCO_3 se dá diante de um quadro de acidemia fetal no qual o feto, após ter usado todos os recursos para vencer a hipoxia advinda da anemia, diminui a produção de ATP pelo ciclo de Krebs e começa a utilizar um mecanismo alternativo de ganho de energia por um recurso

anaeróbico, com produção de lactato. Na tentativa de diminuir esse estado de acidemia em que ele se encontra, grande parte do HCO_3 é utilizada para tamponar o lactato produzido, levando ao rápido aumento de seus níveis devido ao maior consumo deste. Nesse momento há diminuição do pH.

Nossos resultados remetem a possibilidades clínicas interessantes de avaliação das condições cardíacas fetais, a partir da análise conjunta dos valores de ICF e HCO_3 , que já são feitos de rotina no momento da cordocentese.

Novos estudos já estão sendo propostos, com maior casuística, do tipo longitudinal. Poderia estabelecer-se a relação causa-efeito usando-se as dosagens de BNP em fetos anêmicos.

Outra pesquisa que já está em andamento avalia os indicadores de óbito perinatal na presença de isoimunização Rh, com os parâmetros gasométricos, ICF e outros.

A grande expectativa deste trabalho é ter contribuído para o maior conhecimento da fisiologia cardíaca fetal na espécie humana.

7 CONCLUSÕES

- Existe correlação significativa e direta entre os níveis plasmáticos de BNP fetal e a medida do índice cardiofemoral em fetos com risco de anemia devido à doença hemolítica perinatal.
- A elevação da concentração do BNP plasmático associou-se aos parâmetros gasométricos indicativos de acidose fetal simultaneamente ao aumento da medida do ICF.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, T. S. **Correlação entre índice cardiofemural e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas**. 2007. Tese de mestrado em ginecologia e obstetrícia Universidade Federal de Minas Gerais, 2007. 68f.

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

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

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

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

BAJORIA, R.; WARD, S.; CHATTERJEE, R. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, v.186, n.1, p.121-7, Jan 2002.

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

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

BOWMAN, J.M. Hemolytic Disease (Erythroblastosis Fetalis). *In*: CREASY & RESNIK. **Maternal fetal Medicine: Principles and practice.**, 4ed. Philadelphia: Saunders, cap.43, p.736-767, 1999.

BOWMAN, J.M.; POLLOCK, J.M.; PENSTON, L.E. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. **Vox Sang**, v.51, p.117-21, 1986.

BRESCIA, E.M. **Avaliação da técnica do IRMA para dosagem dos peptídeos vasoativos (ANP E BNP) em sangue fetal**. 2006. Tese mestrado em Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal de Minas Gerais, 2006. 93f.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. **Int J Gynecol Obstet**, Belo Horizonte, v.100: p.60-64, 2008.

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

CAMERON, V.A.; ELLMERS, L.J. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. **Endocrinology**, v.144, n.6, p.2191-4, 2003.

CAO, L.; GARDNER D. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. **Hypertension**, Dallas, v.25, p.227-34, 1995.

CLERICO, A.; EMDIN, M. Diagnostic Accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. **Clin Chem**, v.50, p.35-50, 2004.

CLERICO, A. *et al.* Analytical performance and clinical usefulness of a commercially IRMA Kit for measuring atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. **Clin Chem**, v.42, p.1627-33, 1996.

CLERICO, A. *et al.* Measurement and of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptide) in clinical practice: The need for a new generation of immunoassay methods. **Clin Chem**. Pisa, v.46, n.10, p.1529-1534, Jul. 2000.

CLERICO, A.; LEVARSI, G.; MARIANI, G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. **Horm Metabolic Res**, New York, v.31, n.9, p.487-498, Sep 1999.

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

CORRÊA JR., M.D. **Avaliação das concentrações séricas dos peptídeos natriuréticos vasoativos ANP e BNP nos fetos de mães hipertensas e normotensas**. 2002. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. 2002. 73p.

CORRÊA, M.D.; CORRÊA JR., M.D. Isoimunização materna pelo fator Rh.- incompatibilidade sanguínea no sistema ABO *In:-----* **Noções Práticas de Obstetrícia**. (12a ed.) Belo Horizonte: Medsi Editora Médica, cap.33, p.437-456, 1999.

COWIE, M.R.; MENDEZ, GF. BNP and congestive heart failure. **Curr Probl Cardiol**, London, v.28, n.4, p.264-311, April 2003.

DAO, Q.; KRISHNASWAMY, P.; KASANEGRA, R. Utility of B- type natriuretic peptide in the diagnosis of Congestive heart failure in an urgent- care setting. **J Am Coll Cardio**, v.37:p. 379-85, 2001.

DAVIS, L.E. *et al.* Right ventricular function in chronically anemic fetal lambs. **Am J Obstet Gynecol**, St Louis, v.174, n.4, p.1289-1294, April 1996.

DAVIS, L.E.; HOHIMER, R. Hemodynamics and organ blood flow in fetal sheep subjected to chronic anemia **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, St Louis, v.261: p.1542-1548, Dec 1991.

DAVIS, L.E.; HOHIMER, R.; WOODS, L.L. Renal function during chronic anemia in the ovine fetus. **Am J Physiol**, St Louis, v.266, p.R1759-R1764, 1994.

DE BOLD, A.J. *et al.* A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. **Life Sci.**, v.28, p.89-94, 1981.

DE VORE, G.R. Assessing fetal cardiac ventricular function. **Sem Fetal Neonat Med**, Amsterdam, v.10, n.6, p.515-541, Dec.2005.

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

DE VORE, G.R.; SIASSI, B.; PLATT, L.D. Use of femur length as a means of assessing M-Mode ventricular dimensions during second and third trimesters of pregnancy in normal fetus. **J Clin Ultrasound**, v.13, n.9, p.619-25, Nov./Dec 1985.

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

ESPINER, E.A. *et al.* Natriuretic hormones. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.24, n.23, p.481-509, Sept 1995.

ESPINER, E.A. Minisymposium: the natriuretic peptides hormones. physiology of natriuretic peptides. **J Int Med**, Oxford, v.235, n.6, p.527-541, June 1994.

FAN, F.C. *et al.* Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. **Am J Physiology**, Bethesda, v.238, n.4, p.H545–H552, Apr. 1980.

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

FUNG, K.F.K.; EASON, E. Prevention of Rh alloimmunization. **SOGC Clin Prac Guide**, Ottawa, n.133, p.1-9, Sept. 2003.

GANGULY, E.A. *et al.* Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin-induced aldosterone secretion, not through cGMP or interference with phospholipase C. **Biochem Biophys Res Comm**, v.28, p.148-54, 1989.

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

HANAN, M.Z. **Correlações entre medidas ultra-sonográficas do coração e o deficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas**. 2007. Tese de doutorado em ginecologia e obstetricia Universidade Federal de Minas Gerais, 2007. 157f.

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

HARRINGTON, K.; HECHER, K.; CAMPBELL, S. The fetal haemodynamic response to hypoxia. *In*: HARRINGTON, K.; CAMPBELL, S. (editors). **A color atlas of doppler ultrasonography in obstetrics**. 1st ed. London: Edward Arnold; p.81-94, 1995.

HINO, J. *et al.* Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. **Biochem Bioph Res Comm**, Orlando FL, v.167, n.2, p.693-700, Mar 1990.

HOLCBERG, G. *et al.* The action of two natriuretic peptide (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) in the human placental vasculature. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis MO, v.172, n.1, p.71-77, 1995.

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

HYETT, J.A. *et al.* Cardiac gene expression of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in trisomic fetuses. **Obstet Gynecol**, v.87, p.506-10, 1996.

ITOH, H. *et al.* Plasma brain natriuretic peptide in pregnant women with pregnant-induced hypertension. **Obstet Gynecol**, New York. v.82, n.1, p.71-77, July 1993.

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

KALLISTRATOS, M.S. *et al.* N-Terminal prohormone BNP as a marker for detection low functional class patients and candidates for cardiac transplantation: Linear correlation with exercise tolerance. **The J Heart Lung Transplant**, Athens, v.26, n.5, p.516-521, May 2007.

KANGAWA, K.; MATSUO, H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). **Biochem Biophys Commun**, v.118, p.131-139, 1984.

KINNUNEN, P.; VUOLTEENAHO, O.; RUSKOAHO, H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. **Endocrinology**, Springfield, v. 132, n. 5, p. 1961-1970, May 1993.

KIRKINEN, P.; JOUPPILA, P.; EIK-NES, S. Umbelical vein flow in Rhesusisoimmunization. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v.90, n.7, p.640-643, Jul 1983.

KLIGENFFUSS, P. *et al.* Isoimunização Rh, aspectos atuais. *In*: ISFER, E.V. *et al.* **Medicina fetal: diagnóstico pré-natal e conduta**. Rio de Janeiro: Revinter, cap.31, p.581-96, 1996.

KOLLER, K.J.; GOEDDDEL, D.V. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. **Circulation**, Dallas, v.86, n.4, p.1081-8, Oct 1992.

KRETTLI, W.S.C. **Correlação entre o índice cardiofemoral e o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização**. 2006. Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006. 106f.

KUMAR, S.; REGAN, F. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. **Br Med J**, London, v.330; p.1255-1258, May 2005.

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

LANG, C. *et al.* The effect of intravenous saline loading on plasma levels of brain natriuretic peptide in man. **J Hypertens**, v.11, p.737-41, 1993.

LEVIN, E.R.; GARDNER, D.G.; SAMSON, W. K. Natriuretic peptides. **N Eng J Med**, Boston, v.339, n.5, p.321-328, July, 1998.

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

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

LUBBERS, W.C.; EGHESADY, P. Fetal aortic and changes in amniotic fluid natriuretic peptides. **Am J Obstet and Gynecol**, v.196, p.253e1-253e6, 2007.

LYSIKLEWICZ, A.; BRACERO, L.A.; TELANI, N. Fetal preload index predicts fetal hematocrit. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.168, n.1, SPO Abstracts, p. 356, Jan 1993.

MAACK, T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. **Kidney Int**, v.49, n.6, p.1732-37, June 1996.

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

MARI, G. *et al.* Flow velocity waveforms of the vascular system in the anemic fetus before and after intravascular transfusion for severe red blood cell alloimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, v.162, p.1060-4, 1990.

MARI, G. The collaborative group for doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses: noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **N Eng J Med**, Waltham, v.342, n.1, p.9-14, Jan 2000.

McGRATH, M.F. *et al.* The endocrine function of the heart. **Trends Endocrinol Metabol**, Ontario, v.16, n.10, p.469-47, Dec 2005.

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

MENEZES, G.A. **Concentração placentária dos peptídeos natriuréticos ANP e BNP: correlação da concentração placentária e parâmetros clínicos maternos e fetais em gestações de normotensas e de hipertensas**. 2002. 115f. Dissertação (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

MOISE JR., K.J. Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusion for treatment of severe red blood cell alloimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, v.163, n.3, p.776-84, Sept 1990.

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

MOISE JR., K.J. Rhesus Alloimmunization in Pregnancy **Obstet Gynecol**, Houston, v.112, n.1, p.164-176, July 2008.

MUKOYAMA, M. *et al.* Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. **The J Clin Invest**, New Haven, v.87, n.4, p.1402-1412, Apr 1991.

MUKOYAMA, M.; NAKAO, K.; SAITO, Y. Increase human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. **N Engl J Med**, [S.I.], v. 323: p. 757-78. 1990.

NAKAO, K. *et al.* Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. **J Hypertens**, London, v. 10, n.9, p. 907-912, Sep 1992a.

NAKAO, K. *et al.* Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptides receptors. **J Hypertens**, London, v.10, n.10, p.1111-1114, Oct 1992b.

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

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

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

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Fetal haematology in Rhesus isoimmunization Disease. **Sem Perinatol**, New Your, v.13, n.4, p.328-337, Aug 1989a.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Blood gases and pH in appropriate and small for gestational age fetuses. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.161, n.4, p.996-1001, Oct 1989b.

NICOLAIDES, K.H.; SADOWSKY, G.; CETIN, E. Fetal heart rate patterns in red blood cell isoimmunized pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.161, n.2, p.351-356, Aug 1989.

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

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

OEPKES, D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.92, Issue 1, p.83-9, Sept 2000.

OGAWA, Y. *et al.* Natriuretic peptide as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. **Circulation Res**, Baltimore, v.69, n.2, p.491-500, Aug 1991.

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

PARES, D. *et al.* Prediction of fetal anemia by Doppler of the middle cerebral artery and descending thoracic aorta. **Arch Gynecol Obstet**, São Paulo, v.278, p 27–31, dez, 2008.

PASMAN, S.A. *et al.* Hypoalbuminemia: A cause of fetal hydrops? **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.194, n.4, p.972-975, Apr. 2006.

PEETERS, L.L. *et al.* Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.135, n.5, p.637-646, Nov 1979.

PFISTER, R.; SCHNEIDER, C.A. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? **Clin Chim Acta**, Amsterdam, v.349, n.1-2, p. 25-38, Nov 2004.

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

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

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

RIZZO, G. *et al.* Effects of intravascular fetal blood transfusion on fetal intracardiac Doppler velocity waveforms. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.163, n.4/P1, p.1231-1238, Oct 1990.

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

RUBATTU, S.; VOLPE, M. The atrial natriuretic peptide: a changing view. **J Hypertens**, v.9, p.1923-31, 2001.

RUSKOAHO, H. Atrial natriuretic peptide: Synthesis, release, and metabolism. **Pharmacol Rev**, v.44, n.4, p.479-602, dec, 1992.

RUSKOAHO, H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. **Endocrine Rev**; Oulu, v.24, n.3, p.341-356, 2003.

SAADE, G.R. Noninvasive testing for fetal anemia. **N Eng J Med**, Waltham, v.342, n.1, p.52-53, Jan 2000.

SANTOS, L.C. *et al.* Doença hemolítica perinatal (DHPN). *In*: _____. **Obstetrícia: diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: MEDSI, cap.37, p.399-408, 1998.

SHAW, S.L. Cardiomiopatas fetais. *In*: DROSE, J.H. **Ecocardiografia fetal**. Rio de Janeiro: Revinter, cap.20, p.249-62, 2001.

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

SUDOH, T. *et al.* A new natriuretic peptide in porcine brain. **Nature**, London, v.332, p.78-81, Mar 1988.

SUDOH, T. *et al.* C-Type natriuretic peptide(CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. **Biochem Bioph Res Comm**, Orlando, v.168, n.2, p.863-870, April 1990.

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

TSUCHIMOCCHI, H. *et.al.* Atrial natriure peptide in fetal and failed adult human hearts. **Circulation**, Dallas, v.73, n.4, p.920-927, Oct 1988.

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

WALTHER, T. *et al.* Natriuretic peptide system in fetal heart and circulation. **J Hypertens**, v.20, n.5, p.785-91, May 2002.

WALTHER, T.; STEPAN, H.; FABER, R. Dual natriuretic peptide response to volume in the fetal circulation. **Cardiovasc Res**, v.49, p.817-9, 2001.

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

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

WLADIMIROFF, J.W.; MCGHIE, J.S. M-mode ultrasonic assessment of fetal cardiovascular dynamics. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v.88, n.12, p.1241-1245, Dec. 1981.

YAMAJI, T. *et al.* Atrial natriuretic peptide in umbilical cord blood: evidence for a circulating hormone in human fetus. **The J Clin Endocrinol Metabol**, Springfield, v.63, n.6, p.1414-1417, Dec 1986.

YANDLE, T.G. Minisymposium: The Natriuretics Peptides Hormones. Biochemistry of natriuretic peptides. **J Int Med**, Oxford, v.235 n.6, p.561-576, June 1994.

YASSUE, H. *et al.* Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. **Circulation**, Dallas, v.90, n.1, p.195-203, Jul 1994.

ANEXOS

Anexo A

CEMEFE-HC/UFMG

Protocolo de acompanhamento das gestações isoimunizadas

- 1) Anamnese para avaliação do passado obstétrico, forma de sensibilização, uso da imunoglobulina antiD, grupo sanguíneo ABO e Rh materno e paterno.
- 2) Exame físico habitual.
- 3) Coombs indireto quantitativo.
- 4) Painel de hemácias para determinação do tipo de anticorpo responsável pelo estado de isoimunização materna.
- 5) Na presença de história pregressa sugestiva de comprometimento fetal e neonatal leve/ausente e/ou título de Coombs indireto menor ou igual a 1:8, realizou-se seguimento periódico (quinzenal ou mensal) com a dosagem dos anticorpos e realização de ultra-sonografia, cardiotocografia e dopplerfluxometria até o termo (na ausência de intercorrências materno-fetais).
- 6) Nas gestações entre 20 e 34 semanas, na presença de passado obstétrico desfavorável (fetos hidróticos ou natimortos e recém-nascidos com exsangüíneotransfusão) e/ou título de Coombs indireto maior que 1:8 e/ou alterações na ultra-sonografia, cardiotocografia e dopplerfluxometria, indicou-se a amniocentese para estudo do líquido amniótico no espectrofotômetro.
- 7) Quando o resultado da amniocentese situava-se nas zonas 2A, 1B ou 1^a (curva de Liley modificada por Robertson), devido ao maior risco de anemia fetal, indicava-se a cordocentese para avaliação da hemoglobina fetal e da necessidade de transfusão intra-útero.
- 8) Acima de 35 semanas, se fosse constatado risco importante de anemia fetal, indicava-se a interrupção da gravidez.

Anexo B



Peptídeos Vasoativos em Fetos Transfundidos Portadores de Isoimunização Materna pelo Fator Rh

Consentimento Pós-informado

1- A isoimunização pelo fator Rh é uma doença grave da gestação, em que o feto se encontra com anemia causada pela destruição dos glóbulos vermelhos de seu sangue, colocando em risco sua sobrevivência. O coração fetal fica sobrecarregado, em alguns casos de forma grave, levando ao estado chamado “hidropisia”.

2- O tratamento, até o momento, se baseia na injeção de sangue pelo cordão umbilical (transfusão intra-uterina) como forma de repor o sangue destruído pelos “anticorpos” existentes no sangue da mãe.

3- O sangue fetal possui substâncias chamadas “peptídeos vasoativos” que são capazes de informar sobre a gravidade de sua doença, no que se refere à sobrecarga a que está submetido seu coração.

4- Com este objetivo, a Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG está realizando um estudo para tentar identificar a relação entre a gravidade da isoimunização Rh e substâncias presentes no sangue do feto, chamadas “peptídeos natriuréticos”.

5- Eu,,
portadora de documento de identidade nº.....,
expedido pela....., estou ciente do que foi
exposto acima e autorizo a retirada de amostra de sangue fetal, durante a
transfusão intra-uterina realizada para tratamento dessa doença, para esta
pesquisa. Participo de forma voluntária deste estudo e estou, ainda, ciente de que
a amostra colhida não trará risco adicional à minha saúde ou à de meu bebê,
além daqueles próprios da doença e da transfusão intra-uterina, dos quais já
estou ciente.

Belo Horizonte, de de

assinatura da paciente

Telefone para contato: 031 2489422

**Peptídeos Vasoativos em Fetos Transfundidos Portadores de Isoimunização Materna pelo Fator Rh**

CEMEFE-HC/UFMG

Termo de Consentimento Pós-informado

- 1) Durante a gestação de pacientes Rh negativo que possuam exame de Coombs indireto positivo e cujo feto seja portador de Rh positivo, pode ocorrer desenvolvimento de anemia fetal que, caso não seja diagnosticada e tratada a tempo, pode causar graus variados de acometimento fetal, culminando na sua morte.
- 2) O acompanhamento pré-natal dessas gestantes tem como objetivo principal diagnosticar a anemia fetal antes que ela se agrave. Para tanto, são realizados vários exames, como avaliação do líquido amniótico (amniocentese) ou do sangue fetal (cordocentese).
- 3) Esses exames possuem complicações maternas e fetais, como infecção, trabalho de parto prematuro, rotura de membranas amnióticas, entre outras (0,5 a 1% e 1 a 2%, respectivamente, à amniocentese e à cordocentese).
- 4) Diversos estudos vêm sendo feitos com o objetivo de se entender o comportamento do feto anêmico e a possibilidade de se diagnosticar a anemia de maneira não-invasiva (sem necessidade de obtenção de material como líquido ou sangue).
- 5) O exame ultra-sonográfico não é invasivo e permite estudar o feto sem causar danos maternos ou fetais.
- 6) Com esse objetivo, o CEMEFÉ-HC-UFMG está realizando vários estudos utilizando exames ultra-sonográficos, cardiocotografia fetal e doppler para tentar conhecer a circulação fetal e se ocorre alguma alteração na mesma em fetos com anemia.

7) Eu, _____, portadora do documento de identidade nº _____ expedido pela _____, estou ciente do que foi aqui exposto e autorizo a realização do exame ultrasonográfico durante o acompanhamento de minha gestação. Participo de forma voluntária deste estudo e estou ciente de que a realização do exame não trará qualquer prejuízo à minha saúde ou à de meu filho.

Assinatura da paciente

Belo Horizonte, de de

Anexo C – Parecer ético