

Tatiana Saber de Andrade

**CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE
CARDIOFEMORAL E O DÉFICIT DE
HEMOGLOBINA EM FETOS DE GESTANTES
ISOIMUNIZADAS**

**Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte - 2007**

Tatiana Saber de Andrade

**CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE
CARDIOFEMORAL E O DÉFICIT DE
HEMOGLOBINA EM FETOS DE GESTANTES
ISOIMUNIZADAS**

Dissertação de Mestrado 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 Mestre.

Área de concentração: Ciências da Reprodução, Patologia Ginecológica e Mamária e Perinatologia

Orientadora: Prof^a Dra. Alamanda Kfoury Pereira

**Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte - 2007**

FICHA CATALOGRÁFICA

Andrade, Tatiana Saber de.
A553c

Correlação entre o índice cardiofemoral e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas [manuscrito] / Tatiana Saber de Andrade. – 2007. xvi, 68 f., enc. : il. color., p&b, grafs., tabs.

Orientadora: Alamanda Kfoury Pereira.

Área de concentração: Perinatologia.

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

Bibliografia: f. 56-64.

Anexos: f. 65-68.

1. Isoimunização Rh – Teses. 2. Hemoglobina fetal – Teses. 3. Anemia neonatal – Teses. 4. Anemia hemolítica congênita – Teses. 5. Doenças fetais – Teses. 6. Eritoblastose fetal – Diagnóstico – Teses. 7. Diagnóstico pré-natal – Teses. 8. Coração fetal – Ultra-sonografia – Teses. I. Pereira, Alamanda Kfoury. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WQ 211

DEDICATÓRIA

Á minha família:

Dedico a vocês esta conquista! Obrigada pelo amor incondicional, apoio, dedicação e por serem sempre meu porto seguro! A minha eterna gratidão por tornarem possível a realização deste sonho. Obrigada por tudo! Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me emprestar diariamente o coração que pulsa, o oxigênio que respiro, o solo em que caminho e milhões de itens para que eu exista. Sem a Sua força nenhum sonho é possível!

Leonardo e Bruna obrigada pela paciência, torcida e companheirismo. Sem vocês eu não teria chegado até aqui. Amo vocês!

A **toda minha família**, pela torcida e incentivo e por confiarem no meu potencial. Amo vocês!

Ao **Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral**, pela grande oportunidade. Agradeço por todos os ensinamentos fundamentais para meu crescimento profissional e pessoal!

À **Prof^a. Dra. Alamanda Kfoury Pereira**, pela disponibilidade, atenção e carinho. Um exemplo de mestre e orientadora que quero sempre seguir! Meus sinceros agradecimentos por todos os ensinamentos!

À **Dra. Zilma Nogueira Reis**, por se mostrar sempre tão atenciosa em tudo que precisei. Obrigada pelo incentivo e pelo carinho. Aprendi muito com você!

Ao **Prof. Dr. Henrique Vitor Leite**, pelo exemplo de dedicação e profissionalismo.

Ao **Prof. Dr. César Alencar de Lima Rezende**, pelo agradável convívio e por todos os ensinamentos.

À **Dra. Eura Martins Lage**, pela disponibilidade e auxílio.

À **Dra. Marília Zicker Hanan**, pela colaboração.

A todas minhas queridas amigas em especial, **Sandra, Isabelle, Maria, Elizia, Cris**, pela amizade, pela torcida, pelo entusiasmo com minhas conquistas!

Aos **amigos** que conquistei no HC/UFMG, em especial à **Andrezza**, que me hospedou em seu quarto da moradia sempre que precisei! Vocês vão estar sempre dentro do meu coração!

Às amigas

Fernanda, por poder dividir momentos de dúvida e ansiedade, por sempre me incentivar e acreditar na minha capacidade. Obrigada pela força amiga!

Giovana, pela afinidade desde o primeiro dia da Residência! Saiba que admiro muito sua competência e esforço e torço muito por você!

Inessa, pela amizade, cumplicidade, exemplo de organização e perseverança. Obrigada por estar sempre disponível e por dividir comigo momentos tão especiais! Adoro você!

"Somos todos anjos de uma asa apenas... Para voar, precisamos nos abraçar uns aos outros"...

Às **mulheres isoimunizadas**, por me ensinarem muitas lições de vida e por colaborarem na realização desta pesquisa.

A **CAPES**, pela bolsa de estudos concedida.

A **todos** que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, o meu sincero agradecimento.

*“Sem sonhos, as perdas se tornam insuportáveis,
as pedras do caminho se tornam montanhas,
os fracassos se transformam em golpes fatais
Mas, se você tiver grandes sonhos...
seus erros produzirão crescimento,
seus desafios produzirão oportunidades,
seus medos produzirão coragem.”*

Augusto Cury

RESUMO

Introdução: a anemia fetal decorrente da isoimunização materna por antígenos eritrocitários tem despertado grande interesse devido a sua morbimortalidade e da alta prevalência em nosso meio. Para o acompanhamento e tratamento adequados da doença hemolítica perinatal, é necessário o diagnóstico preciso do grau de anemia fetal. Apesar da eficácia da amniocentese e da cordocentese para o acompanhamento pré-natal na isoimunização materno-fetal, as complicações associadas a esses procedimentos justificam a busca de métodos diagnósticos não invasivos que possam prever com segurança a intensidade da anemia fetal. O índice cardiofemoral (medida ecográfica do diâmetro biventricular externo/comprimento do fêmur) tem sido utilizado como importante método não invasivo de avaliação da anemia fetal, porém necessita ainda de mais estudos para validação de seu valor científico. **Objetivo:** avaliar a correlação entre a medida ultra-sonográfica do índice cardiofemoral com o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas. **Pacientes e métodos:** realizou-se estudo transversal no qual foram acompanhados 125 fetos, com idade gestacional entre 20 e 35 semanas, de 124 gestantes portadoras de isoimunização por antígenos eritrocitários, nos quais foram realizadas 339 cordocenteses. Antes da coleta de sangue fetal, com a visão ultra-sonográfica das quatro câmaras do coração fetal, em tempo real e com o modo-M, foi medido o diâmetro biventricular externo (DBVE), a seguir foi medido o comprimento do fêmur (CF) ao longo da diáfise, excluindo-se a epífise distal. Calculou-se o índice cardiofemoral (DBVE/CF). Utilizou-se o equipamento de ultra-som US SONOACE 8800 (*MEDSOM*) com sonda setorial de 3,5 Mhz. A concentração de hemoglobina foi determinada por meio de fotômetro no sistema *HEMOCUE*. O déficit de hemoglobina (Déf Hb) foi calculado baseado na curva de normalidade de Nicolaidis (NICOLAIDES et al., 1988a). A ausência de anemia foi definida quando o Déf de Hb era < 2 g/dl; a anemia não grave quando o Déf Hb era ≥ 2 g/dl e < 5 mg/dl e a anemia grave quando o Déf Hb era ≥ 5 mg/dl. **Resultados:** no momento de sua inclusão no estudo 24% dos fetos não apresentavam anemia, a anemia foi classificada como não grave em 40,8% e grave em 35% dos fetos. Os valores do índice cardiofemoral foram, em média, significativamente menores no grupo sem anemia grave e maiores no grupo dos anêmicos graves ($p < 0,05$). Observou-se correlação positiva e significativa entre o índice cardiofemoral e o Déf Hb ($r = 0,344$ e valor de $p < 0,001$). O valor de 0,60 foi considerado o melhor ponto de corte para o índice em estudo, observando-se equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade. Para a detecção da anemia fetal grave, considerando-se como ponto de corte o valor de 0,60 do índice ecográfico DBVE/CF, a sensibilidade e a especificidade encontradas foram de 85,3% e 58,7% respectivamente. **Conclusão:** nos fetos de gestantes isoimunizadas o índice cardiofemoral correlaciona-se diretamente com o déficit de hemoglobina. Esse achado sugere que essa medida pode ser utilizada como método não invasivo de diagnóstico de anemia fetal nessas gestantes.

Palavras-chave: Índice cardiofemoral. Déficit de hemoglobina. Anemia fetal. Isoimunização Rh. Eritroblastose fetal.

ABSTRACT

Introduction: fetal anemia resulting from isoimmunized pregnant women has caused great interest due to its morbimortality and to its still high prevalence in our society. For an adequate follow-up and treatment of the hemolytic disease, it is necessary a precise diagnosis of the degree of the fetal anemia. In spite of the efficacy of the amniocentesis and cordocentesis for the pre-natal follow-up in isoimmunized pregnant women, the complications associated to these procedures justify the search for non-invasive diagnosis methods, which may safely predict the intensity of the fetal anemia. The biventricular outer dimension/femur length index has been used as an important non-invasive evaluation method for fetal anemia, however further studies are still required, in order to validate its scientific value. **Purpose:** to evaluate the correlation between the ultrasound measurement of the biventricular outer dimension/femur length index and the hemoglobin deficit in isoimmunized pregnant women's fetus. **Patients and methods:** it is a transversal study in which 125 fetuses have been followed up with a gestational age ranging from 20 to 35 weeks, of 124 women with red blood cells isoimmunization, whose fetuses showed risks of a significant anemia, therefore with indication for a cordocentesis. Before this procedure, with the 4-chamber ultrasound views of the fetal heart in real time and with the M-mode, was carried out the measurement of the outer left ventricular diameter, followed by the measurement of the femur length, located along the diaphysis, being excluded the distal epiphysis. Starting from such measurements, the biventricular outer dimension/femur length index was determined. The ultrasound equipment used was a US SONOACE 8800 (MEDSOM), with a 3.5 MHz sectorial drill. The hemoglobin concentration was determined by means of a photometer in the HEMOCUE system. The hemoglobin deficit was calculated based on Nicolaides' normality curve (NICOLAIDES et al., 1988a). Based on such deficit was prepared a classification of the anemia degree. Absence of anemia was defined when the hemoglobin deficit was < 2 g/dl; non-serious anemia when the hemoglobin deficit was ≥ 2 gdl, and < 5 mg/dl; and serious anemia when the hemoglobin deficit was ≥ 5 mg/dl. **Results:** The 124 isoimmunized pregnant women were submitted to measurement of the biventricular outer dimension/femur length index, followed by cordocentesis, totaling 339 cases for analysis. At the time of inclusion in the study, 24% of the 125 fetuses did not present anemia, in 40.8% it was classified as not critical and in 35% it was considered as serious. The biventricular outer dimension/femur length index figures were in average significantly lower in the group without serious anemia and higher in the group with serious anemia ($p < 0.05$). A significant and positive correlation was observed between the biventricular outer dimension/femur length index and the hemoglobin deficit ($r = 0.344$ and $p < 0.001$). The 0.60 value was considered as the best cutting point for said index, being noticed a balance between sensitivity and specificity. For detecting the serious fetal anemia, considering as cutting point the 0.60 biventricular outer dimension/femur length index, the sensitivity and specificity found were respectively 85.3% and 58.7%. **Conclusion:** in isoimmunized pregnant women's fetuses, the biventricular outer dimension/femur length index is directly related to the hemoglobin deficit. Such finding suggests that these measures may be used as a non-invasive diagnosis method for fetal anemia in these pregnant women.

Key Words: biventricular outer dimension/femur length index. Hemoglobin deficit. Fetal anemia. *Rhesus* isoimmunization. Fetal erythroblastosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

- Figura 1 - Imagem ecográfica das quatro câmaras do coração fetal com determinação da medida do DBVE34
- Figura 2 - Desenho esquemático da imagem obtida para a medida do DBVE e do posicionamento do cursor do modo M no plano das valvas atrioventriculares.....34

GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Distribuição das gestantes de acordo com a causa provável da isoimunização.....30
- Gráfico 2 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o grupo sanguíneo.....31
- Gráfico 3 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o tipo de anticorpo detectado no painel de hemácias.....32
- Gráfico 4 - Curva ROC do índice cardiofemoral (DBVE/CF) para o diagnóstico da anemia grave (área= 0,740 e valor de $p < 0,0001$).....43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade cronológica (em anos) e número de gestações no momento de sua inclusão no estudo	28
Tabela 2 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento de sua inclusão no estudo	29
Tabela 3 - Distribuição das gestantes de acordo com a causa provável da isoimunização.....	29
Tabela 4 – Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o grupo sanguíneo.....	30
Tabela 5 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o tipo de anticorpo detectado no painel de hemácias	32
Tabela 6 - Distribuição dos fetos (incluindo 01 gêmeo) de acordo com a hemoglobina pré transfusional e o déficit de hemoglobina no momento de sua inclusão no estudo.....	39
Tabela 7 - Distribuição dos fetos de acordo com a presença de hidropisia no momento de sua inclusão no estudo	40
Tabela 8 – Distribuição dos fetos de acordo com a presença de anemia grave no momento de sua inclusão no estudo	40

Tabela 9 - Distribuição dos fetos de acordo com o grau de anemia no momento de sua inclusão no estudo41

Tabela 10 – Valores de idade gestacional, hemoglobina pré transfusional, déficit de hemoglobina e índice cardiofemoral nos grupos com anemia grave e sem anemia grave.....42

Tabela 11 - Distribuição dos 339 casos de acordo com o grau de anemia.....42

Tabela 12 – Acuidade diagnóstica do índice cardiofemoral (DBVE/CF) na detecção de anemia grave44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	Artéria cerebral média
CC	Circunferência cardíaca
CD	Coombs direto
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CF	Comprimento do fêmur
CI	Coombs indireto
DAV	Diâmetro atrioventricular
DBP	Diâmetro biparietal
DBVE	Diâmetro biventricular externo
Déf Hb	Déficit de hemoglobina
DHPN	Doença hemolítica perinatal
DP	Desvio padrão
ESP	Especificidade
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
Hb	Hemoglobina
Hb Enc	Concentração de hemoglobina encontrada
Hb Esp	Concentração de hemoglobina esperada
HC	Hospital das Clínicas
IC	Intervalo de confiança
ICF	Índice cardiofemoral
IG	Idade gestacional

modo M	Modo de movimento
MoM	<i>Multiples of median</i>
Rh	<i>Rhesus</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
SENS	Sensibilidade
TIU	Transfusão intra-uterina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VCI	Veia Cava inferior
VCM	Volume corpuscular médio
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro positivo
VPN	Valor de preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Conceito	4
2.2 Incidência	4
2.3 Histórico	4
2.4 Patogenia	5
2.5 Anemia fetal por antígenos eritrócitários	8
2.5.1 Conceito.....	8
2.5.2 Classificações	8
2.5.3 Fisiopatologia da anemia fetal.....	10
2.5.4 Diagnóstico da isoimunização materna	16
2.5.5 Diagnóstico da anemia fetal	16
2.5.5.1 Métodos invasivos	16
2.5.5.1.1 Amniocentese	16
2.5.5.1.2 Cordocentese	17
2.5.5.2 Métodos não invasivos	18
2.5.5.2.1 Cardiotocografia anteparto	18
2.5.5.2.2 Dopplerfluxometria	19

2.5.5.2.3 Ecografia.....	20
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo principal.....	26
3.2 Objetivo secundário.....	26
4 PACIENTES E MÉTODO	27
4.1 Pacientes	27
4.1.1 Critério de inclusão.....	27
4.1.2 Critério de exclusão	28
4.1.3 Caracterização do grupo de estudo.....	28
4.2 Métodos	33
4.2.1 Determinação do índice cardiofemoral.....	33
4.2.2 Determinação da hemoglobina fetal.....	35
4.2.3 Método estatístico.....	37
4.2.3.1 Tipo de estudo	37
4.2.3.2 Análise estatística	37
4.2.4 Aspectos éticos	38
5 RESULTADOS	39
6 DISCUSSÃO.....	45
7 CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

ANEXOS 65

1. INTRODUÇÃO

A anemia fetal decorrente da isoimunização materna por antígenos eritrocitários tem despertado grande interesse devido a sua morbimortalidade e da alta prevalência em nosso meio.

O estudo da isoimunização materno-fetal passou por várias etapas evolutivas desde os primeiros relatos da doença feitos por Hipócrates, 400 a.C. O anticorpo responsável pela hemólise fetal foi descoberto por Landsteiner e Weiner, somente em 1940, através de estudos experimentais. Por meio da descoberta de sua etiologia, tornou-se possível, então, conhecer a fisiopatologia da isoimunização materna pelo fator Rh e desenvolver recursos propedêuticos capazes de avaliar as condições intra-uterinas do feto acometido.

Liley, 1961, introduziu um método indireto de rastreamento do grau de anemia fetal por meio de espectrofotometria do líquido amniótico. Até 1963, fetos imaturos que desenvolvessem hidropisia em virtude da isoimunização Rh estavam praticamente condenados ao óbito intra-útero. Foi quando Liley realizou, pela primeira vez, o tratamento por meio da transfusão intra-uterina pela técnica intraperitoneal.

Daffos *et al.*, 1983, descreveram a coleta de sangue do cordão umbilical por meio de agulha fina guiada por ultra-som. Este procedimento denominado cordocentese permitiu, desde então, a avaliação direta do grau de anemia fetal no sangue de cordão umbilical, tornando-se depois a via preferencial para o tratamento da doença, através do desenvolvimento progressivo da técnica intravascular de transfusão intra-uterina.

Apesar da eficácia da amniocentese e da cordocentese para o acompanhamento pré-natal na isoimunização materno-fetal, as complicações associadas a esses procedimentos

justificam a busca de métodos diagnósticos não invasivos que possam predizer com segurança a intensidade da anemia fetal.

O Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG já tem uma história na linha de pesquisa envolvendo a isoimunização por antígenos eritrocitários. Em 1986, foi realizado o primeiro trabalho, em que LIMA, em dissertação de mestrado comparou a cardiotocografia antes do parto aos níveis de hemoglobina no cordão umbilical.

Vários estudos seguiram-se a este, na busca de um método de diagnóstico não invasivo na propedêutica da isoimunização Rh, como o de Melo (2000), que avaliou a cardiotocografia e a comparou com a medida da hemoglobina fetal obtida por cordocentese e/ou por punção direta do cordão umbilical ao nascimento. Os de Taveira (2001) e Lopes (2001), que avaliaram a dopplerfluxometria venosa. Rodrigues (2002), em dissertação de mestrado, encontrou uma correlação inversa entre a concentração de hemoglobina fetal e a medida do diâmetro biventricular externo (DBVE) em gestantes isoimunizadas. Essa correlação foi independente da idade gestacional. Propôs então, que o DBVE poderia tornar-se um marcador ecográfico de predição do nível da hemoglobina em fetos anêmicos.

Barcelos (2003), em dissertação de mestrado, avaliou a acuidade do índice cardiofemoral (ICF) na predição da anemia fetal por antígenos eritrocitários. O autor verificou uma correlação inversa significativa entre esse índice e a hemoglobina fetal. Chegou à conclusão que o índice cardiofemoral apresentou boa acuidade para predizer a anemia fetal por antígenos eritrocitários. Melo (2003), em tese de doutorado, desenvolveu um escore composto por métodos não invasivos para a predição da anemia fetal, utilizando os exames de cardiotocografia, ultra-sonografia e Doppler - venoso e arterial. Outros trabalhos também relacionaram o grau de anemia fetal aos achados da dopplerfluxometria (DP) de vários segmentos vasculares fetais, como o de Lage (2004) e o de Corrêa Jr. (2006).

Krettli (2006) correlacionou o DBVE com o grau de acidemia presente no processo de anemia fetal. Hanan (2007) estudando 60 fetos de gestantes com diagnóstico de isoimunização por antígenos eritrocitários, concluiu que existe correlação direta e significativa entre as medidas do diâmetro biventricular externo (DBVE), do diâmetro atrioventricular (DAV) e da circunferência cardíaca fetal (CC) e o déficit de hemoglobina.

O índice cardiofemoral tem sido utilizado como importante método não invasivo de avaliação da anemia fetal, porém necessita ainda de mais estudos para a validação de seu valor científico.

Espera-se que com os resultados deste trabalho se possa dar mais alguns passos nesta caminhada em busca de métodos eficientes e seguros para diagnosticar a anemia fetal de forma não invasiva.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Conceito

A isoimunização materno-fetal, doença hemolítica perinatal ou eritroblastose fetal, é uma doença fetal que cursa com anemia conseqüente da destruição de hemácias (hemólise) e presença de glóbulos vermelhos nas formas jovens e imaturas na circulação fetal (eritroblastos). O fator desencadeante é a imunoincompatibilidade sanguínea materno-fetal, que leva à formação de anticorpos pelo sistema imune materno em resposta à exposição a antígenos de hemácias fetais.

2.2 Incidência

A incidência da isoimunização varia de acordo com a população estudada. No Brasil, a incompatibilidade Rh afeta três em cada 1000 nascimentos (CORRÊA *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 1998). Nos Estados Unidos, a proporção de fetos em risco de anemia devido à doença hemolítica perinatal é estimada em 35/10000 nascidos vivos. A combinação da profilaxia antenatal e pós-natal previne a isoimunização em 95 a 99% das gestantes de risco (CABRAL, 2005).

2.3 Histórico

O primeiro relato da doença hemolítica perinatal (DHPN) foi feito em 1609 por uma enfermeira francesa (BOWMAN, 1999). Em 1932, Diamond *et al.*, através de observações pessoais, concluíram que a eritroblastose fetal estava associada com edema fetal, hiperbilirrubinemia e anemia neonatal. Contudo, foi somente em 1938 que Darrow propôs que a gênese dessas alterações seria a passagem transplacentária de anticorpos maternos que

teriam a capacidade de interagir com hemácias fetais, destruindo-as. Esses anticorpos foram descobertos por Landsteiner e Weiner em 1940, através de estudos experimentais e em 1945, Coombs *et al.* descreveram um teste para detectá-los.

Posteriormente, foi demonstrada uma correlação positiva entre o aumento da bilirrubina no líquido amniótico e a gravidade das condições fetais (BEVIS, 1956). A partir do estudo de 101 gestantes isoimunizadas, Liley, em 1961, construiu uma curva para análise dos resultados obtidos com o estudo do líquido amniótico. Esse método, desde então, incorporou-se definitivamente à propedêutica obstétrica (MOISE JR. *et al.*, 2002).

Antes de 1963, o único tratamento disponível para a DHPN era a interrupção prematura da gestação. Nessa ocasião, alterou-se o prognóstico dos fetos com anemia grave através da introdução da transfusão intra-uterina pela técnica intraperitoneal (LILEY, 1963). Em seguida, foi descrita a transfusão fetal em gestação de 27/28 semanas através de cirurgia a céu aberto (FREDA *et al.*, 1964). A amostra do sangue fetal obtida por cordocentese foi relatada no início da década de 80 e permitiu que fosse realizada análise completa do status hematológico fetal (DAFFOS *et al.*, 1983). A partir daí, houve desenvolvimento progressivo da técnica intravascular de transfusão intra-uterina (DE CRESPIGNY *et al.*, 1985) que praticamente substituiu a transfusão intraperitoneal devido aos melhores resultados perinatais observados (HARMAN *et al.*, 1990; WEINER *et al.*, 1991).

2.4 Patogenia

Desde a descoberta do fator Rh em 1940 (LANDSTEINER *et al.*, 1940), surgiram várias descrições para o sistema Rh. A mais adotada e que predomina na obstetrícia é a nomenclatura proposta por Fisher & Race (RACE, 1948). Nela, admite-se a existência de três genes responsáveis pela produção do antígeno Rh. Esses genes devem estar ligados e possuem

pelo menos dois alelos maiores e algumas variantes. Os loci genéticos recebem as denominações C (C, alelo c); D (D, alelo d) e E (E, alelo e). Provavelmente, são ligados na seqüência DCE. Existem diversas variações do antígeno D, incluindo-se um grupo heterogêneo chamado DU. Esta variante pode ser falsamente tipada como Rh negativo. Isto tem importância clínica, uma vez que eritrócitos DU positivo podem estimular a produção de anticorpos anti Rh (D) em indivíduos Rh negativo, o que pode levar a falhas na prevenção com a imunoglobulina Rh (D) (ROTE, 1982).

Além dos antígenos dos sistemas Rh e ABO, as hemácias apresentam em sua superfície uma série de outros antígenos de menor importância, por serem menos comuns ou por apresentarem antigenicidade menor. Entre esses antígenos podemos citar os dos sistemas Kell, Duffy, Kidd e Diego que podem provocar a doença hemolítica perinatal (CORRÊA, 2004).

Como o antígeno D do grupo Rh foi o primeiro a ser reconhecido como causa da síndrome da isoimunização materna, é denominado antígeno típico. No entanto, esse antígeno não é o único presente na superfície da hemácia que pode desencadear uma resposta imunológica e, por sua vez, resultar em anemia hemolítica (MANNING, 2000). Outros antígenos de hemácias também podem causar isoimunização (C, Kell, E, Kidd, Duffy, Lewis principalmente) e, ainda, antígenos do sistema ABO. Quando ocorre sensibilização materna a mais de um antígeno eritrocitário, o quadro de hemólise fetal tende a ser mais grave, exceto na incompatibilidade simultânea dos sistemas Rh e ABO, situação essa em que o grau de hemólise fetal será menor (CABRAL, 2002).

O mecanismo da sensibilização materna ocorre em duas etapas denominadas resposta primária e resposta secundária:

- Na primeira, o contato com os antígenos eritrocitários desencadeia resposta imunológica em oito semanas a seis meses (CABRAL, 2002). Essa resposta é influenciada pelo estado de imunodepressão próprio da gravidez e pela lenta destruição de eritrócitos (1% a 1,5% ao dia). Ocorre produção de anticorpos da classe IgM, de baixa avidéz e elevado peso molecular, que não atravessam a barreira placentária e, portanto, não produzem hemólise fetal (CONSONI, 2004). A quantidade de sangue incompatível necessária para induzir a sensibilização é de 0,1 ml de hemácias Rh positivo (SCOTT *et al.*, 1977).
- Na segunda etapa, é necessário um volume de hemácias Rh positivo de 0,01 ml para desencadear resposta imunológica em indivíduos Rh negativos sensibilizados (SCOTT *et al.*, 1977). Ocorre entre dois a sete dias após a exposição (BOWEN *et al.*, 1976). Os anticorpos produzidos são predominantemente da classe IgG, com avidéz e títulos que aumentam de forma progressiva, enquanto perdurar o estímulo antigênico. Anticorpos IgG de alta avidéz (subclasses IgG1 e IgG3) podem causar DHPN grave mesmo em títulos baixos (CONSONI, 2004).

Muitas são as possibilidades de uma portadora de sangue Rh negativo ter contato com sangue incompatível (Rh positivo). A transfusão sangüínea de urgência utilizando sangue incompatível é uma delas. Atualmente, os cuidados transfusionais reduziram progressivamente essa forma de sensibilização materna. Por outro lado, as causas obstétricas têm assumido progressivamente mais importância. O abortamento, a gravidez ectópica, os procedimentos propedêuticos ou terapêuticos invasivos (amniocentese, biópsia de vilos coriais, cordocentese), as hemorragias gestacionais e o parto estão entre as causas obstétricas de sensibilização materna. A passagem de sangue do feto Rh positivo em direção à circulação materna é observada desde o primeiro trimestre gestacional, acentuando-se nos últimos meses de gravidez. Essa passagem é discreta e raramente capaz de sensibilizar a gestante. No parto,

a passagem sangüínea se torna mais exuberante e acredita-se que, em média, haja transfusão feto-materno de volume entre 10 e 15 ml de sangue. Os partos traumáticos, operatórios ou com uso da manobra de Kristeller aumentam esse risco em duas ou três vezes (CABRAL, 2005).

2.5 Anemia fetal por antígenos eritrocitários

2.5.1 Conceito

Anemia é definida como diminuição do volume de hemácias, ou de hemoglobina, por unidade de volume de sangue. Do ponto de vista fisiológico, é caracterizada como diminuição na capacidade transportadora de oxigênio por unidade de volume de sangue, já que a principal função da hemoglobina é o transporte de oxigênio para os tecidos.

2.5.2 Classificações

A anemia fetal foi classificada por Nicolaidis *et al.* (1985a) e Cabral *et al.* (1998) em:

- anemia grave: presença de níveis de hemoglobina abaixo de 7 g% ou hematócrito inferior a 20%.
- anemia moderada: valores de hemoglobina entre 7 e 10 g% e hematócrito entre 20 e 30%.

Valores acima destes e abaixo do normal caracterizam a anemia fetal leve.

Contudo, a observação de que a concentração de hemoglobina aumenta com o evoluir da gestação sinalizou que esses conceitos diagnósticos não estavam completamente adequados e necessitavam ser modificados.

Nicolaidis *et al.* (1988a) estabeleceram uma média de referência de concentração de hemoglobina em sangue de cordão umbilical de 210 fetos normais. Observaram que nas gestações normais a hemoglobina fetal média aumenta linearmente de 11 g/dl na 17^a semana

de gestação para 15 g/dl na 40ª semana, com desvio-padrão de 1 g/dl. Formularam a seguinte equação de regressão para cálculo da concentração normal de hemoglobina fetal esperada (Hb Esp) de acordo com a idade gestacional:

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

Ainda no mesmo estudo, os autores avaliaram a concentração de hemoglobina no sangue fetal de 154 gestantes isoimunizadas entre 17 e 36 semanas. Nos 48 fetos com sinais de hidropisia na avaliação ultra-sonográfica, apesar do aumento linear da concentração de hemoglobina com o evoluir da gravidez, esta foi de 7 a 10 g/dl abaixo da média da concentração de hemoglobina esperada em uma gravidez normal. Desta forma, nas gestantes isoimunizadas o grau da doença fetal pode ser avaliado e tratado com base no desvio da média da concentração de hemoglobina fetal do normal.

O déficit de hemoglobina (Déf Hb) seria então definido como a diferença entre a Hb Esp (no percentil 50) e a concentração de hemoglobina encontrada (Hb Enc).

De acordo com Nicolaides *et al.* (1998b) a anemia foi então classificada em:

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

Nicolaides *et al.* (1988b) demonstraram que a contagem de reticulócitos, fator que reflete a eritropoiese medular como resposta a anemia, somente ultrapassava dois desvios-padrão dos valores dos fetos normais a partir de um Déf Hb de 2 g/dl. Nicolaides, Bilardo e Campbell (1990) observaram, ainda, que o percentil 2,5 da curva de normalidade de Nicolaides correspondia a um Déf Hb de 2 g/dl. Concluíram que se poderia classificar um feto

como anêmico sempre que o Déf Hb fosse maior ou igual a 2 g/dl, independente da idade gestacional.

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

Mari (2000) estudando 265 fetos normais observou que a concentração de hemoglobina aumentava com o avançar da gravidez, mas de maneira exponencial e não linear, como se acreditava anteriormente. Publicou então sua tabela de referência de valores normais de concentração de hemoglobina baseada em múltiplos da mediana (MoM) de acordo com a idade gestacional. Classificou a anemia em:

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

2.5.3 Fisiopatologia da anemia fetal

O mecanismo patogênico básico da DHPN é a destruição de hemácias fetais Rh positivas por anticorpos maternos causando anemia cuja intensidade dependerá da interação entre fatores imunológicos, tais como a quantidade de anticorpos maternos que alcançam a circulação fetal, a avidéz ou constante ligadora do anticorpo e a quantidade de sítios antigênicos nas hemácias fetais (CONSONI, 2004).

A hematopoiese no feto normal pode ser dividida conceitualmente em três fases: mesoblástica, hepato-esplênica e mielóide. Cada uma corresponde ao órgão onde ocorre a

produção celular: vesícula alantóidea, fígado e baço, e medula óssea, respectivamente (NICOLAIDES, 1989a). Já na terceira semana de gestação, inicia-se a hematopoiese na vesícula alantóidea (OEPKES *et al.*, 1993a). A fase hepato-esplênica começa na décima semana e apresenta declínio a partir da segunda metade gestacional, fenômeno acompanhado pela redução na circulação periférica de eritroblastos. O fígado e o baço, assim como os outros sítios de hematopoiese extramedular, não têm mecanismos para evitar a liberação de precursores nucleados, como os eritroblastos e reticulócitos, no sistema circulatório. Na medula óssea, a presença de estreitos sinusóides permite que, dos precursores eritrocitários nucleados, apenas o reticulócito, por ser mais deformável e possuir maior motilidade, penetre na corrente sangüínea. O fígado e o baço liberam proporcionalmente mais reticulócitos que a medula óssea. Desta forma, como os reticulócitos são produtos da hematopoiese medular e, mais ainda, da extramedular, a queda da reticulocitose, com o avançar da gestação, representa maturação da função medular (NICOLAIDES *et al.*, 1988b). A medula óssea apresenta aumento progressivo da hematopoiese após a 16^a semana de gestação e, por volta do sexto mês, assume praticamente toda a função hematopoiética até o termo (BOWMAN, 1999).

Fisiologicamente, com o avançar da gestação, verifica-se redução do pH e da pO_2 no sangue umbilical venoso e arterial, enquanto que a pCO_2 aumenta e a concentração de lactato não se altera (SOOTHIL *et al.*, 1987). Contudo, a alta afinidade da hemoglobina fetal pelo oxigênio, associada ao aumento do débito cardíaco em relação à demanda desse gás, compensa a redução da pO_2 . Essa redução pode refletir o aumento do consumo do oxigênio placentário, à medida que a gestação avança (NICOLAIDES *et al.*, 1989a). Quanto ao lactato, verifica-se que sua concentração é maior no sangue venoso umbilical do que no sangue arterial umbilical sugerindo então, que o feto humano normoxêmico é um consumidor de lactato (NICOLAIDES *et al.*, 1989 b).

A concentração de hemoglobina e a contagem de eritrócitos aumentam linearmente ao longo da gestação variando, respectivamente, de 11g/dL e $2,5 \times 10^{12}/L$ com 17 semanas a 15,0 g/dL e $4,5 \times 10^{12}/L$ com 40 semanas, numa gravidez sem intercorrências.

Já contagem de eritroblastos reduz exponencialmente de 83/100 com 17 semanas para 4/100 com 40 semanas de gestação. Já a contagem de reticulócitos, diminui linearmente de $27,5 \times 10^9/L$ com 17 semanas para $17,5 \times 10^9/L$ com 40 semanas (NICOLAIDES *et al.*, 1988b). Esses achados são compatíveis com as teorias estabelecidas sobre a eritropoiese fetal. O aumento da concentração de hemoglobina e da contagem de eritrócitos representam uma resposta compensatória à hipóxia fisiológica que se instala ao longo da gravidez e, dessa forma, consegue-se manter o conteúdo de oxigênio em sangue venoso umbilical (NICOLAIDES *et al.*, 1989a).

Já na gravidez isoimunizada, a contagem de reticulócitos aumenta linearmente com a anemia fetal. A contagem de eritroblastos aumenta exponencialmente e significativa eritroblastose é observada quando o déficit da concentração de hemoglobina é maior do que 7g/dL, para a idade gestacional (NICOLAIDES *et al.*, 1988 c).

A associação entre déficit da concentração de hemoglobina de 2g/dL a 7g/dL e aumento da contagem de reticulócitos, na ausência de eritroblastose, indica que o feto responde a graus leve e moderado de anemia, estimulando a eritropoiese intramedular. Quando a anemia torna-se grave (déficit da concentração de hemoglobina maior do que 7g/dL), há o recrutamento da eritropoiese extramedular no fígado fetal, resultando em eritroblastose (NICOLAIDES *et al.*, 1988 b).

A hidropisia ocorre quando o déficit da concentração de hemoglobina é maior do que 7g/dL. A ocorrência simultânea de eritroblastose e déficit da concentração de hemoglobina

maior do que 7g/dL, sugere 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 (BOWMAN, 1999). A hipoproteinemia pode resultar da redução da síntese protéica, conseqüente à extensa infiltração do fígado por tecido hematopoiético, ou da perda extravascular devido à lesão endotelial resultante da hipóxia (NICOLAIDES *et al.*, 1989a).

Em casos de anemia fetal grave, ocorreria também, um quadro de acidose metabólica sistêmica, secundária à redução da capacidade da placenta para realizar o clearance do lactato, cuja concentração aumentaria exponencialmente no sangue venoso umbilical. Quando a anemia é leve ou moderada, o clearance placentário do lactato mantém normal a sua concentração no sangue venoso umbilical. O aumento do lactato ocorre nos casos de hipóxia grave quando há inibição do ciclo de Krebs. Essa inibição leva à conversão de ácido pirúvico em ácido láctico, sob a ação da desidrogenase láctica. (NICOLAIDES *et al.*, 1989a).

Devido à ocupação do parênquima hepático por ilhotas de hematopoiese, ocorre hepatomegalia que aumenta a pressão no sistema porta e na veia umbilical, resultando em edema e espessamento placentários (VINTZILEOS *et al.*, 1986). A compressão extrínseca do trato intestinal do feto prejudica o peristaltismo fisiológico podendo causar obstrução parcial e polidrâmnio. A esplenomegalia também se torna evidente com o agravamento da hemólise por causa da proliferação de células sangüíneas imaturas, do aumento da destruição eritrocitária e da congestão causada pela elevação da pressão no sistema venoso (OEPKES *et al.*, 1993a). Em casos de déficits extremos de hemoglobina, observa-se hematopoiese extramedular nos rins e também nas adrenais (MANNING, 2000).

Numerosos estudos experimentais têm sido realizados com o objetivo de reproduzir, em modelos animais, o comportamento hemodinâmico do feto diante da anemia. Esses

modelos não refletem diretamente a situação humana, mas indicam que a anemia induz um significativo aumento do débito cardíaco fetal que é proporcional à diminuição do hematócrito (KIRSCHBAUM *et al.*, 1971).

Segundo DAVIS *et al.* (1996), o débito cardíaco está aumentado entre 35 e 50% na anemia fetal crônica. Esse aumento é o principal mecanismo compensatório em resposta à queda do hematócrito, sendo responsável pela manutenção do aporte de oxigênio tissular (FUMIA *et al.*, 1984; MOISE JR, 1990).

À medida que ocorre queda na oferta de oxigênio, o fluxo sanguíneo aumenta em todos os tecidos. O aumento do volume de líquido amniótico é conseqüente ao aumento da perfusão renal (WEISMANN *et al.*, 1988). Essa queda na oferta de oxigênio provoca também, um aumento da concentração de 2,3-diphosphoglicerato (2,3-DPG) no sangue fetal conseqüentemente, ocorre diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, favorecendo a liberação desse para os tecidos (SOOTHILL *et al.*, 1987).

COPEL *et al.* (1989 b), estudando 13 fetos gravemente anêmicos e 37 controles (não anêmicos), observaram aumento significativo do débito cardíaco nos fetos anêmicos quando comparados aos não anêmicos, comprovando a existência de um estado hiperdinâmico de fluxo como resposta compensatória à anemia fetal.

O aumento do débito cardíaco pode ser explicado por dois mecanismos (KIRKINEN *et al.*, 1983; RIGHTMIRE *et al.*, 1986):

- diminuição da viscosidade sanguínea que resulta em aumento do retorno venoso;
- vasodilatação hipóxica periférica com conseqüente diminuição da resistência periférica.

Para Nicolaidis (1989a), há um terceiro mecanismo para explicar o aumento do débito cardíaco: a estimulação hipóxica dos quimiorreceptores levando ao aumento da contratilidade miocárdica.

Uma vez que a anemia se agrava, a hipóxia e a acidemia resultam em redistribuição, de fluxo para órgãos vitais como o cérebro, coração e adrenais através da vasodilatação (PEETERS *et al.*, 1979). Haverá então, aumento da pressão arterial sistêmica e da resistência vascular periférica. Como resultado dessa resposta vasoativa e da hipóxia acentuada, estabelece-se um quadro de insuficiência cardíaca (NICOLINI *et al.*, 1989).

Segundo Shaw (2001) como resultado do aumento do trabalho cardíaco há um aumento da demanda de oxigênio que, eventualmente, excede o suprimento de oxigênio ao miocárdio, culminando numa cardiomiopatia dilatada.

A redistribuição de fluxo para órgãos vitais diminui a perfusão renal com conseqüente redução do volume de líquido amniótico (WEISMANN *et al.*, 1988).

A hipóxia provoca também lesão endotelial aumentando então, a permeabilidade capilar e resultando em extravasamento de líquido para o espaço extravascular. A maior permeabilidade capilar, a hipertensão portal secundária à hematopoiese extramedular e a insuficiência hepática com hipoalbuminemia, levam ao estado de hidropisia (COPEL *et al.*, 1989a). A hidropisia é o sinal máximo da descompensação fetal e é caracterizada por edema de pele, ascite, derrames pericárdico e pleural (WEINER *et al.*, 1981). Caso não ocorra intervenção, o feto evoluirá, inevitavelmente, para o óbito (DAVIS *et al.*, 1996).

2.5.4 Diagnóstico da isoimunização materna

O teste de Coombs indireto (CI) é utilizado para identificar anticorpos antieritrocitários na circulação materna (FONSECA *et al.*, 1991). A presença do anticorpo indica sensibilização prévia e coloca o feto em risco de anemia hemolítica (MANNING, 2000).

Esse teste utiliza hemácias do grupo O marcadas com os antígenos mais relevantes (COOMBS *et al.*, 1945).

Para identificar o antígeno específico que promoveu a sensibilização, deve-se realizar o painel de hemácias. Nesse exame utilizam-se eritrócitos marcados com cada antígeno específico (BOWMAN, 1999). O teste de CI com titulação maior que 1:8 indica a necessidade de avanço na propedêutica fetal (CABRAL, 2002).

2.5.5 Diagnóstico da anemia fetal

2.5.5.1 Métodos invasivos

2.5.5.1.1 Amniocentese

O estudo do líquido amniótico, um indicador indireto do grau de hemólise fetal, fornece a medida do nível de bilirrubina através do desvio da densidade óptica detectado no espectrofotômetro (BEVIS, 1956). São indicações para amniocentese: CI maior que 1:8, passado obstétrico desfavorável (fetos hidróticos ou natimortos e recém-nascidos submetidos à exsanguíneo-transfusão) em gestações de 20 até 34 semanas (CABRAL, 2002; MANNING, 2000).

A curva para análise dos resultados obtidos com o estudo do líquido amniótico, originalmente proposta por Liley (1961), possui três zonas e foi posteriormente modificada por Robertson (1966) em cinco zonas. A zona três associa-se à ausência da doença e implica em repetição mensal do exame. A zona 2B corresponde à hemólise leve e a 2A, a hemólise moderada, devendo a amniocentese ser repetida em 21 e 14 dias, respectivamente. Já as zonas 1B e 1A indicam hemólise grave sendo necessário o tratamento intra-uterino ou a interrupção da gravidez nos casos acima de 34 semanas (CABRAL, 2002). A curva de Liley possui grande utilidade no acompanhamento da gestante após 27 semanas. A extrapolação da curva em idades gestacionais mais precoces geralmente subestima o grau de acometimento fetal (NICOLAIDES *et al.*, 1986b). Outra curva foi criada por Queenan *et al.* (1993) para suprir essa deficiência.

As isoimunizações pelo antígeno Kell não podem ser acompanhadas com segurança pela amniocentese, uma vez que o mecanismo de anemia nesses casos não é a hemólise, mas a inibição da hematopoiese (VAUGHAN *et al.*, 1994).

O risco de complicações da amniocentese é estimado em 0,5%, incluindo amniorrexe, infecção, lesão fetal, trabalho de parto prematuro, descolamento prematuro de placenta, agravamento da isoimunização e óbito fetal (CABRAL, 2002).

2.5.5.1.2 Cordocentese

A cordocentese revolucionou a medicina fetal (DAFFOS *et al.*, 1983), permitindo acesso direto à circulação do concepto com a coleta de amostra de sangue para análise hematimétrica, grupo sanguíneo ABO e Rh, nível de bilirrubina e Coombs direto (CD)

(MOISE JR. *et al.*, 2002). Dessa forma é possível determinar com precisão o grau da anemia fetal.

A cordocentese associa-se a uma perda fetal entre 1 e 2%, estando reservada aos casos onde a probabilidade de anemia fetal é alta: estudo do líquido amniótico nas zonas 2A, 1A e 1B (ROBERTSON *et al.*, 1966), sinais cardiotocográficos, dopplerfluxométricos e ecográficos de descompensação fetal e isoimunização materna pelo antígeno Kell (MOISE JR. *et al.*, 2002). Nesses casos, o concentrado de hemácias deve estar preparado no momento da cordocentese para possível transfusão (MANNING, 2000).

2.5.5.2 Métodos não invasivos

2.5.5.2.1 Cardiotocografia anteparto

Na condução da gestação isoimunizada, a cardiotocografia tem assumido importante papel. Manseau *et al.* (1972) identificaram o padrão sinusóide na cardiotocografia de gestantes com isoimunização grave. Esse padrão se deve à ausência de controle do sistema nervoso autônomo sobre o coração, falência cardíaca de alto débito e/ou hipóxia do coração e do sistema nervoso central do concepto (CABRAL, 2005).

Lima (1986) acompanhou 38 gestantes sensibilizadas pelo fator Rh, realizando cardiotocografia antes do parto e comparando-a a concentração de hemoglobina de cordão umbilical. O valor preditivo negativo (VPN) foi de 78% e a sensibilidade de 64,28%. Nicolaidis *et al.* (1989b) demonstraram uma sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 68 e 18% para a predição da anemia fetal. Melo (2000) acompanhou 45 pacientes isoimunizadas e comparou os traçados cardiotocográficos com a hemoglobina fetal obtida por cordocentese ou por punção direta do cordão umbilical ao nascimento. Utilizando como

critério de anemia a concentração de hemoglobina menor que 10g/dl, a cardiocografia mostrou sensibilidade de 100% e especificidade de 92,4%.

2.5.5.2.2 Dopplerfluxometria

a) vasos umbilicais e ducto venoso

Kirkinen & Jouppila (1983), pioneiros no estudo hemodinâmico da veia umbilical, encontraram uma correlação inversa entre o fluxo sanguíneo no referido vaso e a hemoglobina fetal ao nascimento. O aumento do fluxo na veia umbilical também foi relacionado a maior risco de desenvolvimento de hidropisia (WARREN *et al.*, 1987). Dukler *et al.* (2003) encontraram uma sensibilidade de 83% para detecção de anemia fetal grave através da dopplerfluxometria da porção intra-hepática da veia umbilical. A resistência ao fluxo na artéria umbilical não se modifica na anemia fetal (GUNGOR *et al.*, 1996; LEGARTH *et al.*, 1994). A velocidade de fluxo está aumentada no ducto venoso na anemia grave, resultante da elevação do retorno venoso (OEPKES *et al.*, 1993b; TAVEIRA, 2001).

b) artérias carótida comum e cerebral média

Bilardo *et al.* (1989) encontraram correlação positiva entre o déficit de hemoglobina e o fluxo sanguíneo na artéria carótida comum. A artéria cerebral média tem sido o vaso mais estudado na anemia fetal (DETTI *et al.*, 2002; WHITECAR *et al.*, 2000). Vyas *et al.* (1990) e Stefos *et al.* (2002) relataram aumento da velocidade média na artéria cerebral média. Bahado-Singh *et al.* (2000b) encontraram uma sensibilidade de 100% para detecção de anemia fetal grave através da dopplerfluxometria da artéria cerebral média. Esse achado foi confirmado por outros autores (DIVAKARAN *et al.*, 2001; DUKLER *et al.*, 2003; MARI *et al.*, 2002; NISHIE *et al.*, 2003).

c) artéria esplênica

Medidas dopplerfluxométricas da artéria esplênica também evidenciaram boa associação com a anemia grave. A sensibilidade diagnóstica foi de 100%, com uma taxa de falso-positivo de 20,8% (BAHADO-SINGH *et al.*, 1999, 2000a).

d) aorta

A velocidade média na aorta apresenta correlação inversa com o hematócrito fetal (RIGHTMIRE *et al.*, 1986). Contudo, devido à grande sobreposição dos valores dessa medida entre fetos hidróticos e não hidróticos, concluiu-se que esse método não pode ser utilizado isoladamente para predição de anemia fetal (COPEL *et al.*, 1988, 1989a; NICOLAIDES *et al.*, 1990).

Lage (2004), analisando achados encontrados com a ultra-sonografia e a dopplerfluxometria, verificou que a velocidade de fluxo na aorta é o primeiro parâmetro a apresentar alterações, seguida da artéria cerebral média, do aumento do DBVE e pelas mudanças na dopplerfluxometria do ducto venoso e veia cava inferior.

2.5.5.2.3 Ecografia**a) veia umbilical**

De Vore *et al.* (1981) sugeriram que a hematopoiese extramedular levaria à congestão hepática e à compressão das veias hepáticas, com conseqüente dilatação da veia umbilical, o que seria indicativo de anemia fetal. Porém esses dados não foram confirmados por outros autores (REECE *et al.*, 1988; WITTER *et al.*, 1983).

b) placenta

A hipertrofia placentária foi citada como sinal precoce de hidropisia (SALTZMAN *et al.*, 1989). Contudo, o uso da medida placentária no feto anêmico pode ser prejudicado pelo aumento do líquido amniótico que freqüentemente se instala. O polidrâmio eleva a pressão intra-uterina e a placenta, comprimida, pode ter suas dimensões falsamente reduzidas (HARRINGTON *et al.*, 2002).

Alterações na arquitetura e no aspecto placentários também foram descritos, como o desaparecimento da placa coriônica, a perda de definição dos cotilédones e a aparência de vidro fosco adquirida pela placenta na anemia fetal (HARMAN *et al.*, 1983; WEINER; BOLOGNESE; LIBRIZZI, 1981).

c) hepatoesplenomegalia

A eritropoiese extramedular, que ocorre no fígado e no baço nos casos de anemia fetal, pode levar ao aumento desses órgãos.

ROBERTS *et al.* (1989) correlacionaram o tamanho do fígado com a hemoglobina fetal obtida por cordocentese. Todos os fetos com hemoglobina menor que 10g/dl tinham o tamanho hepático acima do percentil 95. Achados semelhantes foram encontrados por VINTZILEOS *et al.* (1986). DUKLER *et al.* (2003) relataram uma sensibilidade de 33% para a detecção de anemia grave.

O baço tem seu crescimento acelerado com o agravamento do déficit de hemoglobina (SCHMIDT *et al.*, 1985). BAHADO-SINGH *et al.* (1998), estudando a esplenomegalia na DHPN, obtiveram uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 94,7% em pacientes sem transfusão intra-uterina prévia.

Oepkes *et al.* (1994) estudaram o tamanho do fígado e do baço, a espessura placentária, o diâmetro da veia umbilical e a velocidade de fluxo da aorta descendente e da porção intra-abdominal da veia umbilical. Utilizando um modelo de regressão logística, concluíram que apenas os achados de dopplerfluxometria apresentavam significância estatística para a predição da anemia. Haugen *et al.* (2002) registraram 45% de sensibilidade e 100% de especificidade na avaliação do perímetro esplênico na predição da anemia fetal leve e moderada.

d) líquido amniótico

Um sinal precoce de descompensação fetal observado à ultra-sonografia é a presença de polidrâmnio (CHITKARA *et al.*, 1988). De acordo com Weismann e Robillard (1988), o polidrâmnio decorre do aumento da perfusão renal devido ao aumento do fluxo sanguíneo em todos os órgãos em resposta à queda na oferta de oxigênio. Mas, de acordo com Manning (2000), a compressão exercida pela hepatoesplenomegalia seria a responsável por uma obstrução intestinal parcial com conseqüente polidrâmnio.

e) edema fetal

Após o aparecimento da hepatoesplenomegalia e com o agravamento da anemia, surge o edema fetal. Primeiramente surge a ascite e a seguir as efusões pericárdicas e pleurais e o edema do subcutâneo. O edema subcutâneo manifesta-se a princípio no couro cabeludo com a formação de um halo periencefálico ao ultra-som. Posteriormente o edema atinge a face, a parede abdominal, as mãos e os pés (HARMAN, 1989). O marco sonográfico da ascite inicial é o aparecimento de “dupla imagem” das estruturas viscerais no abdome, facilmente observável na bexiga fetal (efeito de imagem de dupla parede). À medida que o volume de líquido livre aumenta, torna-se possível identificar dupla imagem do intestino e da vesícula

biliar e observar bolsões de líquido em toda a cavidade peritoneal. Nos casos mais avançados o derrame pericárdico é um sinal constante. Benacerraf e Frigoletto (1985) consideraram que a visibilização dos dois lados da parede intestinal fetal ao ultra-som seria o sinal mais precoce de ascite.

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

f) diâmetro biventricular externo

Com o advento da ecocardiografia, foi possível obter informações sobre a estrutura e a função do coração do feto de modo não invasivo (MAULIK *et al.*, 1984). O uso da imagem bidimensional permitiu a avaliação anatômica do coração. As dimensões das cavidades ventriculares são avaliadas com precisão pelo modo M, que fornece uma documentação da movimentação das estruturas cardíacas com boa definição de suas bordas (MACHADO *et al.*, 1995; WLADIMIROFF *et al.*, 1981). Essa técnica tornou possível o seguimento de fetos comparando as dimensões das estruturas cardíacas em diferentes fases da gestação normal e patológica, utilizando medidas lineares (ALLAN *et al.*, 1982).

O DBVE, que consiste na medida entre o epicárdio dos ventrículos direito e esquerdo no momento da diástole, apresenta crescimento contínuo durante a gestação (DE VORE *et al.*, 1984, 1985; RODRIGUES, 2002). De Vore *et al.* avaliaram o DBVE no modo M, em 1984, e criaram um nomograma correlacionando-o ao diâmetro biparietal (DBP) a partir do estudo de 81 fetos normais com idade gestacional entre 18 e 41 semanas. Considerando que anomalias

cranianas podem prejudicar a avaliação do DBVE através da comparação com o DBP, foi feito novo estudo correlacionando o DBVE com o comprimento do fêmur (CF) (DE VORE *et al.*, 1985).

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

Rodrigues (2002) encontrou uma correlação inversa entre a concentração de hemoglobina fetal e a medida do DBVE em fetos de gestantes isoimunizadas. Essa correlação foi independente da idade gestacional. Propôs que o DBVE poderia tornar-se um marcador ecográfico para predição do nível da hemoglobina de fetos acometidos pela DHPN.

A acuidade do índice cardiofemoral (DBVE/CF) foi avaliada por Barcelos (2003) na predição da anemia fetal por antígenos eritrocitários. Esse índice foi obtido pela razão entre a medida do DBVE e a medida do CF. Verificou-se correlação inversa e significativa entre esse índice e a hemoglobina fetal. Sugeriu-se o valor de corte de 0,6 para o índice cardiofemoral. Esse valor apresentou equilíbrio entre a sensibilidade (80,85%) e a especificidade (83,13%). Concluiu que o índice cardiofemoral apresentou boa acuidade para predizer a anemia fetal por antígenos eritrocitários.

Apocalypse (2003) incluiu o índice cardiofemoral em seu escore de métodos não invasivos para o diagnóstico de anemia fetal. Considerou alterados os valores da razão entre o DBVE e o $CF \geq 0,6$. Esse método proporcionou o diagnóstico de todos os casos de anemia fetal com concentração de hemoglobina inferior a 10 g/dl.

Lage (2004) concluiu que existe correlação significativa entre o índice cardiofemoral e o déficit de hemoglobina fetal em relação aos valores de referência para a idade gestacional nas gestações complicadas por isoimunização por antígenos eritrocitários.

Hanan (2007) estudando 60 fetos de gestantes com diagnóstico de isoimunização por antígenos eritrocitários, concluiu que existe correlação direta e significativa entre as medidas do diâmetro biventricular externo (DBVE), do diâmetro atrioventricular (DAV) e da circunferência cardíaca fetal (CC) e o déficit de hemoglobina. No mesmo estudo, avaliou as repercussões da sobrecarga funcional representada pelo estado anêmico no coração fetal e pôde observar que esse órgão responde à anemia com adaptações circulatórias que incluem o aumento do DBVE e do DAV que conduzem ao aumento cardíaco global. Demonstrou relação direta entre os parâmetros estudados, isto é, quanto maiores as medidas cardíacas avaliadas, maior a intensidade da anemia.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Avaliar a presença de correlação entre o índice cardiofemoral (diâmetro biventricular externo/comprimento do fêmur) e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas.

3.2 Objetivo secundário

Verificar a capacidade em prever a anemia fetal grave de diferentes valores do índice cardiofemoral.

4. PACIENTES E MÉTODO

4.1 Pacientes

No período de julho de 1997 a fevereiro de 2007, foram acompanhadas no Centro de Medicina Fetal do HC/UFMG 124 gestantes portadoras de isoimunização por antígenos eritrocitários. Estas pacientes seguiram protocolo estabelecido neste serviço (ANEXO 2), através do qual se definiu a gravidade da doença fetal, bem como a conduta terapêutica. As pacientes selecionadas para este estudo apresentavam indicação para realização de cordocentese para determinação da concentração de hemoglobina fetal. Destas 124 gestantes, uma apresentava gestação gemelar. Portanto 125 fetos foram incluídos no estudo.

As pacientes foram informadas quanto ao objetivo, à segurança e aos tipos de exames propostos para a realização do estudo e assinaram o Termo de consentimento pós-informado (ANEXO 1). O pré-natal dessas gestantes foi realizado de acordo com o protocolo do CEMEFE apresentado no ANEXO 2 e o parto realizado na Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG.

4.1.1 Critério de Inclusão

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

4.1.2 Critério de Exclusão

Pacientes cuja amostra de sangue obtida por cordocentese apresentasse volume corpuscular médio (VCM) menor do que 108 fl (VCM<108 fl), indicando que a amostra colhida não era de sangue fetal (CABRAL, 2002).

4.1.3 Caracterização do grupo de estudo

Na tabela 1 as gestantes foram distribuídas de acordo com a idade e ao número de gestações. Observa-se predomínio de mulheres jovens (média de idade 29 anos) e multíparas (média de três gestações).

Tabela 1: Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade cronológica (em anos) e número de gestações no momento de sua inclusão no estudo (n=124).

Características	Média	Min - Max	Mediana	Desvio padrão
Idade materna	29,75	19-44	30	5,45
Gestações	3,66	1-9	3,0	1,70

Na tabela 2 verifica-se um referenciamento tardio das gestantes, com média de chegada ao Centro de Medicina Fetal no terceiro trimestre.

Tabela 2: Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento de sua inclusão no estudo (n=124).

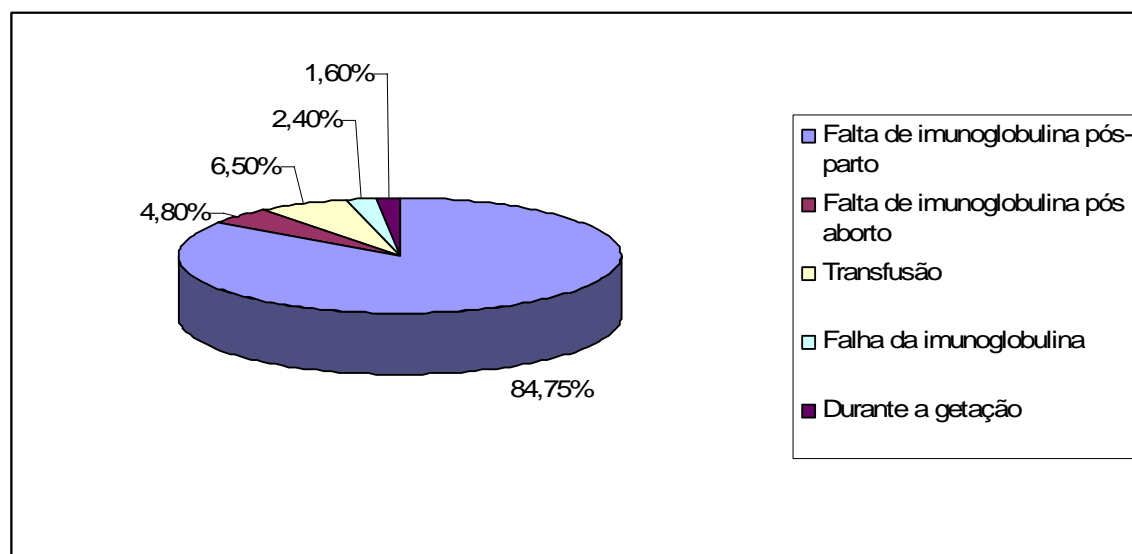
Característica	Média	Mín – Máx	Mediana	Desvio padrão
Idade gestacional	27,879	20-35	28	3,701

Na tabela 3, as gestantes foram distribuídas de acordo com a causa da sensibilização materna. Pode-se observar que a principal causa da isoimunização materna foi a falta de imunoglobulina pós parto, sinalizando falha da assistência obstétrica.

Tabela 3: Distribuição das gestantes de acordo com a causa provável da isoimunização

Causa da sensibilização materna	Frequência	Percentual
Durante a gestação	02	1,6
Falha da imunoglobulina	03	2,4
Falta da imunoglobulina pós-aborto	06	4,8
Falta da imunoglobulina pós-parto	105	84,7
Transfusão incompatível	08	6,5
Total	124	100,0

Gráfico 1: Distribuição das gestantes de acordo com a causa provável da isoimunização.



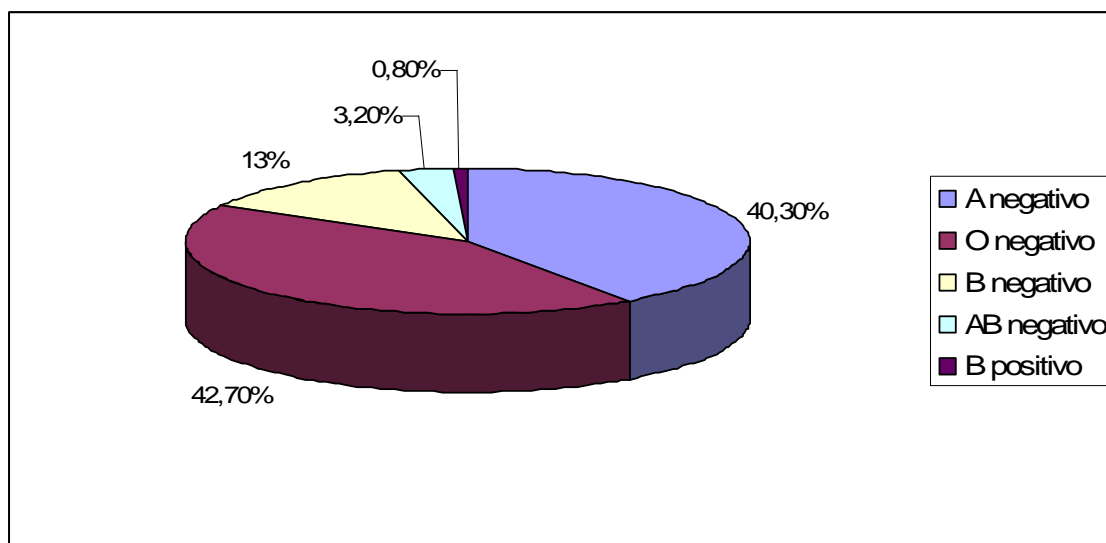
A tabela 4 mostra a distribuição das gestantes de acordo com o grupo sanguíneo, indicando predomínio dos grupos O e A. Este achado reproduz as características da população brasileira onde predominam os grupos sanguíneos O e A.

Tabela 4: Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o grupo sanguíneo.

Grupo sanguíneo materno	Frequência	Percentual
A negativo	50	40,3
B negativo	16	13,0
AB negativo	04	3,2
O negativo	53	42,7
B positivo*	01	0,8
Total	124	100,0

*Gestante portadora de drepanocitose, sensibilizada por anticorpos irregulares em decorrência de transfusões repetidas.

Gráfico 2 – Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o grupo sanguíneo

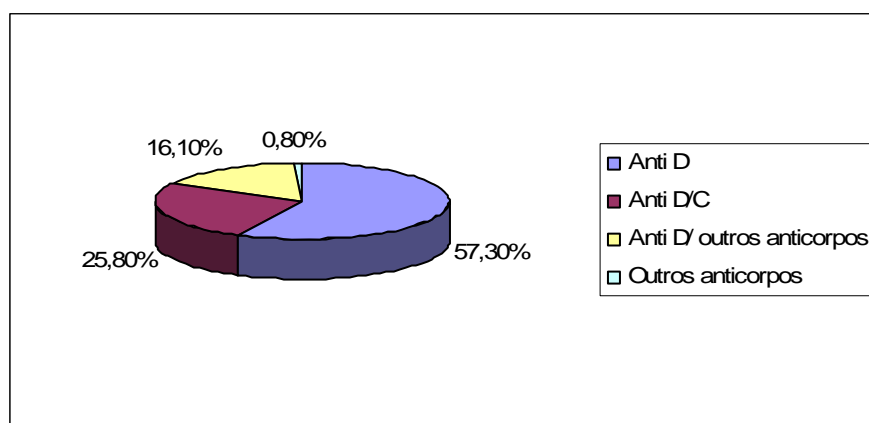


Na tabela 5 as gestantes foram caracterizadas quanto aos tipos de anticorpos identificados pelo painel de hemácias. Pode-se observar que o anticorpo antiD somente não estava presente em um caso (paciente drepanocítica), sendo encontrado de forma isolada em 57,2% dos casos, em consonância com relatos da literatura. Na maioria dos casos houve associação de anticorpos, o que segundo a literatura aumenta o risco de transfusão intra-uterina e a gravidade da hemólise.

Tabela 5: Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o tipo de anticorpo detectado no painel de hemácias.

Tipo de Anticorpo	Frequência	Percentual
Anti D	71	57,3
Anti D-C	32	25,8
Anti D-c	08	6,5
Anti D-C-E	01	0,8
Anti D-c-E	06	4,8
Anti D-C-FyA	02	1,6
Anti D-C-Lea-Kell	02	1,6
Anti D-Kell	01	0,8
Anti C-FyA-M-S-Kell-Skb	01	0,8
Total	124	100,0

GRÁFICO 3 – Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o tipo de anticorpo detectado no painel de hemácias



4.2 Métodos

Trata-se de estudo transversal, no qual as gestantes incluídas no estudo foram submetidas a exame ultra-sonográfico para a realização da medida do índice cardiofemoral (DBVE e CF) fetal, seguido de cordocentese para a coleta de sangue fetal e determinação da concentração de hemoglobina, com intervalo máximo entre os dois exames de 12 horas.

A idade gestacional de cada feto no momento da inclusão no estudo foi determinada pela data do último período menstrual relatada na anamnese e conferida pela biometria fetal, realizada na primeira metade da gestação.

Os dados colhidos foram ordenados e armazenados em um banco de dados.

Cada avaliação ultra-sonográfica seguida de cordocentese com análise do sangue fetal foi considerada um caso. No total de 125 fetos, foram realizadas 339 avaliações (339 casos), com média de 2,6 procedimentos por feto.

4.2.1 Determinação do índice cardiofemoral

Em todos os fetos foram realizadas medidas do DBVE e CF e calculado o índice cardiofemoral. Essa medida foi executada por único membro efetivo do CEMEFE-HC/UFG. Utilizou-se aparelho de ecografia *SONOACE 8800 (Medsom)* com sonda setorial de 3,5 MHz e filtro acústico de 100 Hz.

Calculou-se o índice cardiofemoral pela divisão da medida do DBVE pela medida do CF em cada feto, conforme preconizado por Barcelos (2003). Utilizou-se a seguinte técnica para a realização dos exames de ultra-sonografia:

- Paciente na posição de semi-Fowler, com discreta inclinação lateral para descompressão aorto-cava;

- Após a obtenção da imagem de quatro câmaras do coração fetal, em tempo real, posicionou-se o cursor do modo M perpendicularmente ao septo interventricular no plano das válvulas atrioventriculares. Obteve-se o traçado de ondas e congelou-se a imagem na diástole cardíaca. (Figura 1) Mediu-se então, a distância entre os epicárdios dos ventrículos direito e esquerdo (DE VORE et al., 1984) (Figura 2).

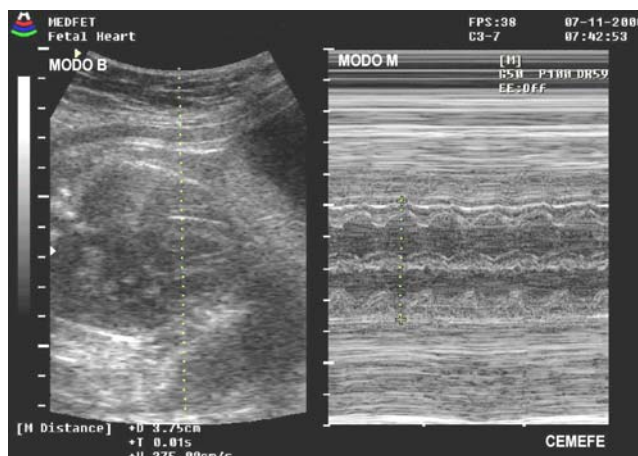


Figura 1 – Imagem ecográfica das quatro câmaras do coração fetal com determinação da medida do DBVE.

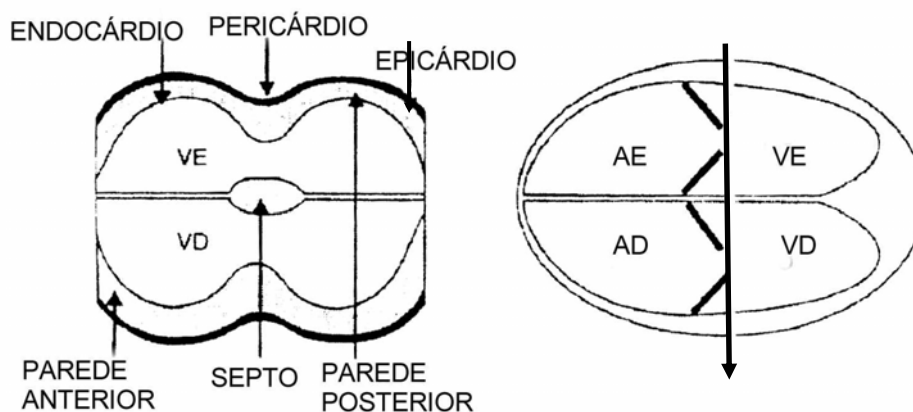


Figura 2 – Desenho esquemático da imagem obtida para a medida do DBVE e do posicionamento do cursor do modo M no plano das valvas atrioventriculares.

Finalmente, fez-se a mensuração do CF ao longo da diáfise, excluindo-se a epífise distal (HADLOCK, 1996). Calculou-se o índice cardiofemoral (DBVE/CF).

4.2.2 Determinação da Hemoglobina Fetal

Em todos os casos acompanhados obteve-se amostra de sangue fetal para determinação dos valores da hemoglobina.

Após anti-sepsia e anestesia local da parede abdominal materna, realizou-se a cordocentese com agulha longa calibre 22 sob visão ecográfica, de acordo com a técnica descrita por DAFFOS *et al.* (1983). Puncionou-se preferencialmente a veia umbilical na inserção do cordão junto à placenta ou, quando não era possível, em alça livre.

Obteve-se a amostra de 1,0 ml de sangue fetal. Colocou-se uma gota da amostra em uma microcuvita para análise no HEMOCUE®. O sistema HEMOCUE® (B-Hemoglobin Photometer HEMOCUE AB; ANGELHOLM SWEDEN) é usado para a rápida determinação quantitativa da hemoglobina no sangue através de fotômetro especialmente projetado para essa finalidade. A outra metade da amostra foi enviada ao Laboratório Central do HC/UFGM para confirmação da hemoglobina dosada no HEMOCUE® e avaliação do VCM.

A análise hematimétrica do sangue é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de anemia fetal.

Para diagnóstico e classificação da anemia fetal os seguintes passos foram seguidos:

- O valor de hemoglobina encontrado foi plotado na curva de normalidade elaborada por Nicolaidis *et al.* (1988a), em relação à idade gestacional.

- Calculou-se o déficit da concentração de hemoglobina fetal em relação aos valores de referência para a idade gestacional de acordo com a fórmula proposta pelos mesmos autores:

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

- O déficit de hemoglobina (Déf Hb) foi então definido como a diferença entre a Hb esperada (no percentil 50 da curva de normalidade de Nicolaides) e a concentração de hemoglobina encontrada (Hb Enc).

Foi considerada a existência de anemia quando o déficit de hemoglobina foi maior ou igual a 2 g/dl porque apenas fetos com valores acima deste iniciam resposta eritropoiética e podem necessitar de transfusão intra-uterina (NICOLAIDES *et al.*, 1986a, 1988b).

De acordo com Bahado-Singh *et al.* (1998, 1999, 2000a), o Déf Hb maior ou igual a 5g/dl seria o valor limite necessário para se realizar a TIU antes que apareça a hidropisia.

Bahado-Singh *et al.* (1998, 1999, 2000a), em estudos correlacionando achados de dopplerfluxometria da artéria esplênica e anemia fetal, consideraram a existência da anemia quando o déficit de hemoglobina era $\geq 2\text{g/dl}$ e de anemia grave quando $\geq 5\text{ g/dl}$.

Levando-se em consideração os estudos de Nicolaides *et al.* (1986a, 1988a, 1988b) e a classificação de anemia proposta por Bahado-Singh *et al.* (1998, 1999, 2000a), para a realização deste estudo, os fetos foram divididos em dois grupos:

- Fetos sem anemia (com déficit de hemoglobina menor que 2g/dl) e fetos com anemia não grave (com déficit de hemoglobina maior ou igual a 2 g/dl e menor do que 5 mg/dl).

- Fetos com anemia grave: com déficit de hemoglobina maior ou igual a 5 mg/dl.

4.2.3 Método Estatístico

4.2.3.1 Tipo de estudo

Para verificar a correlação entre o índice cardiofemoral e o déficit da concentração de hemoglobina dos fetos com suspeita de anemia por isoimunização por antígenos eritrocitários, realizou-se um estudo transversal.

4.2.3.2 Análise estatística

Estudou-se o comportamento do índice cardiofemoral nos fetos de gestantes portadoras de isoimunização por antígenos eritrocitários (fetos sob risco de anemia).

A análise estatística foi baseada, inicialmente, na caracterização da amostra investigada. Nessa etapa, para caracterização dos grupos de estudo, foram construídas tabelas de frequência além da utilização de medidas síntese de tendência central e de variabilidade das variáveis investigadas.

A comparação entre as médias dos valores de idade gestacional, valor da hemoglobina pré transfusional, déficit de hemoglobina e índice cardiofemoral nos grupos com anemia grave e sem anemia grave foi realizada utilizando o teste t-Student.

Para avaliar a existência de correlação entre o ICF e o déficit da concentração de hemoglobina, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

Através da curva ROC foi determinado o melhor ponto de corte para o valor de ICF capaz de diagnosticar a forma grave de anemia fetal. Posteriormente, a acuidade diagnóstica do ICF no diagnóstico da anemia grave foi avaliada através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva e valor de predição negativa.

A análise dos dados foi executada empregando-se o programa MINITAB Inc.®, versão 14 e Analyse-it, versão 1.7 de março de 2006. Foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) tendo, portanto 95% de confiança de que os resultados estejam corretos.

Dessa forma, foram consideradas diferenças estatisticamente significativas aquelas cujo valor p foi inferior a 0,05.

4.2.4 Aspectos Éticos

Esse estudo foi aprovado pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e pela Comissão de Ética e Pesquisa da UFMG sob o número 458/06. 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 (ANEXO 1).

5. RESULTADOS

No presente estudo foram acompanhados 125 fetos de 124 gestantes isoimunizadas os quais se apresentavam em risco de anemia, com indicação para a realização de cordocentese. Na tabela 6, observa-se que a média da concentração de hemoglobina em amostra colhida do cordão umbilical no momento da inclusão no estudo foi de 9,1 g/dl, variando de 1,9 g/dl a 16,4 g/dl.

Na mesma tabela, foi avaliado o déficit de hemoglobina, que variou entre -3,18 e 10,37 g/dl. A média foi de 4,09 g/dl e a mediana de 3,97 g/dl.

Tabela 6: Distribuição dos fetos (incluindo 01 gêmeo) de acordo com a hemoglobina no momento da punção e o déficit de hemoglobina no momento de sua inclusão no estudo (n=125).

Características	Média	Min – Max	Mediana	Desvio padrão
Concentração de Hb (g/dl)	9,10	1,9-16,4	9,9	3,03
Déficit de Hb (g/dl)	4,09	-3,18-10,37	3,97	2,90

Na tabela 7, verifica-se que 26% dos fetos apresentavam sinais de hidropisia.

Tabela 7: Distribuição dos fetos de acordo com a presença de hidropisia no momento de sua inclusão no estudo.

Hidropisia	Nº	Percentual
Presente	33	26,4
Ausente	92	73,6
Total	125	100,0

Na tabela 8, observou-se que no momento do primeiro procedimento não havia anemia grave em 81 fetos (64,8%), sendo que 44 fetos (35,2%) apresentavam anemia grave (déficit de hemoglobina \geq 5g/dl).

Tabela 8: Distribuição dos fetos de acordo com a presença de anemia grave no momento de sua inclusão no estudo.

Déficit de Hemoglobina \geq 5 mg/dl (anemia grave)	Nº	Percentual
Não	81	64,8
Sim	44	35,2
Total	125	100,0

Ainda, de acordo com a classificação de anemia proposta pelo estudo, os fetos foram distribuídos, de acordo com o grau de anemia no momento da primeira cordocentese. Observou-se em 24% dos fetos ausência de anemia; a anemia foi classificada como não grave em 40,8%, e grave em 35,2% dos fetos (Tabela 9).

Tabela 9: Distribuição dos fetos de acordo com o grau de anemia no momento de sua inclusão no estudo.

Grau de anemia	Nº	Percentual
Grave	44	35,2
Não grave	51	40,8
Ausência de anemia	30	24,0
Total	125	100,0

Os 125 fetos acompanhados foram submetidos à avaliação ultra-sonográfica para medida do índice cardiofemoral, seguida de cordocentese para dosagem de hemoglobina. Cada avaliação foi então considerada um caso. No total foram realizadas 339 avaliações. Na tabela 10 faz-se a comparação entre as médias dos valores de idade gestacional, da hemoglobina pré transfusional, déficit de hemoglobina e índice cardiofemoral nos grupos com anemia grave e sem anemia grave.

Verifica-se que somente os valores da idade gestacional foram, em média, estatisticamente semelhantes nos 2 grupos ($p > 0,05$). Os valores do ICF foram, em média,

significativamente menores no grupo sem anemia grave e maiores no grupo dos anêmicos graves ($p < 0,05$) – (Tabela 10).

Tabela 10: Valores de idade gestacional, hemoglobina pré transfusional, déficit de hemoglobina e índice cardiofemoral nos grupos com anemia grave e sem anemia grave.

	Déficit de Hb < 5,0 (n=223)	Déficit de Hb ≥ 5,0 (n=116)	Valor p
IG ± DP (sem)	28,7 ± 4,0	28,6 ± 4,3	0,71
Hb pré ± DP (mg/dl)	11,1 ± 2,3	6,4 ± 1,7	< 0,001
Def Hb ± DP (mg/dl)	2,2 ± 2,2	6,9 ± 1,5	< 0,001
ICF ± DP	0,63 ± 0,15	0,72 ± 0,13	< 0,001

Na tabela 11 apresenta-se a distribuição dos casos de acordo com o grau de anemia. Verifica-se que aproximadamente 35 % dos fetos foram classificados como anêmicos graves.

Tabela 11: Distribuição dos 339 casos de acordo com o grau de anemia

Grau de anemia	Nº	Percentual
Grave	116	34,22
Não grave	141	41,59
Ausência de anemia	82	24,19

Para relacionar o ICF e o Déf HB, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson. A correlação foi positiva e significativa entre esses parâmetros ($r=0,344$)- (valor de $p<0,001$). A força da associação das variáveis foi moderada. Quanto maiores os déficits de hemoglobina, maiores os valores do índice cardiofemoral.

Foi construída uma curva ROC e, a partir dela, escolheu-se os melhores pontos de corte e calculou-se as medidas de validação, como sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para o índice cardiofemoral no diagnóstico de anemia grave (Gráfico 4 e Tabela 12).

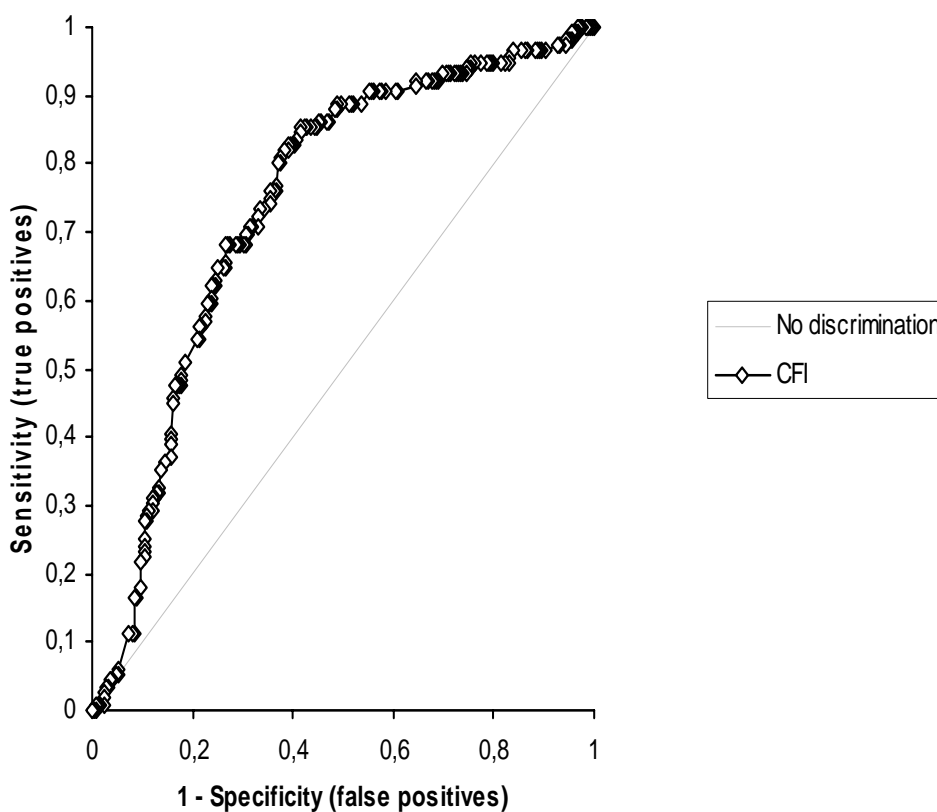


Gráfico 4: Curva ROC do índice cardiofemoral (DBVE/CF) para o diagnóstico de anemia grave (Área=0,740 e valor de $p<0,0001$)

Tabela 12: Acuidade diagnóstica do índice cardiofemoral (DBVE/CF) para a detecção de anemia grave

Ponto de corte do ICF	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo
0,57	90,5%	43,9%	45,6%	89,9%
0,58	88,8%	48,9%	47,4%	89,3%
0,59	86,2%	54,7%	49,7%	88,4%
0,60	85,3%	58,7%	51,5%	88,4%
0,61	81,9%	61,9%	52,7%	86,8%

6. DISCUSSÃO

A abordagem da doença hemolítica perinatal modificou-se consideravelmente desde o seu reconhecimento na década de 60. O avanço dos equipamentos de ultra-som, o desenvolvimento técnico dos métodos propedêuticos invasivos e não invasivos tem permitido identificar o feto anêmico com maior precisão, avaliar não só a gravidade da doença e sua evolução, bem como selecionar adequadamente os fetos para a transfusão intra-uterina, melhorando sua sobrevida perinatal e a longo prazo. Considera-se também como verdadeiro marco a introdução da profilaxia com a imunoglobulina anti-D na década de 60, resultando em drástica redução de sua incidência em todo o mundo.

Além disso, o cuidado neonatal tem se aprimorado paralelamente, de forma que o parto pré-termo ofereça menor risco para o neonato.

No entanto, o decréscimo do número de novos casos ocorreu de forma menos acentuada nos países em desenvolvimento. Apesar de preconizada pelo Ministério da Saúde para a prevenção de isoimunização nas mulheres susceptíveis, a imunoglobulina anti D ainda não é amplamente utilizada no Brasil e também em vários outros países. A falha da imunoglobulina (em casos de hemorragia feto-materno volumosa) e a inexistência da profilaxia para antígenos atípicos também contribuem para as taxas ainda elevadas da doença.

Fetos com risco significativo de anemia têm sido identificados pela combinação de métodos propedêuticos. Na anamnese, investiga-se a história obstétrica detalhada. Entre os métodos laboratoriais, o teste de Coombs indireto quantitativo identifica a presença e o nível dos anticorpos anti Rh na circulação materna, enquanto o painel de hemácias identifica o tipo ou os tipos de anticorpos envolvidos. Métodos não invasivos - cardiocografia, ultra-

sonografia, doplerfluxometria - e invasivos - amniocentese e cordocentese - são utilizados para avaliar o comprometimento fetal frente ao processo anêmico.

Liley (1961) contribuiu significativamente para um diagnóstico mais preciso da DHPN ao demonstrar o valor de medidas seriadas da concentração de bilirrubina no líquido amniótico através da amniocentese. Apesar de ter sido, ao longo dos anos, o teste mais utilizado para predição da gravidade da DHPN, o estudo do líquido amniótico não apresenta boa correlação com a anemia fetal no segundo trimestre gestacional ou quando há envolvimento de antígenos irregulares. Além disso, pode ser prejudicado pela contaminação com sangue ou mecônio e pela exposição ao calor e à luz.

A cordocentese constitui o padrão-ouro para o diagnóstico da anemia fetal, permitindo o acesso direto à circulação fetal e a obtenção de importantes informações. Além da análise hematimétrica - hemoglobina, hematócrito, VCM, reticulócitos, eritroblastos - podem ser determinados o grupo sanguíneo ABO e Rh, a concentração de bilirrubina e realizado o teste de Coombs direto.

A outra vantagem desse procedimento é a possibilidade de se realizar transfusão intra-uterina, quando indicada, logo a seguir da coleta da amostra de sangue fetal. O tratamento intra-útero dos fetos anêmicos através da transfusão tem melhorado drasticamente os resultados perinatais na isoimunização Rh.

Entretanto, os riscos inerentes a estes procedimentos não podem ser desprezados, bem como a possibilidade da elevação significativa da produção materna dos anticorpos hemolíticos, resultando em agravamento da doença fetal.

Estes dados, em relação aos riscos e complicações da amniocentese e cordocentese, têm sido a grande motivação para se estabelecer métodos que determinem quais fetos necessitam de intervenção de forma não invasiva.

Diferentes métodos não invasivos para predição da DHPN estão hoje disponíveis, com graus variáveis de precisão de acordo com o tipo de teste e o ponto de corte utilizado para a definição da anemia.

Considerando-se as modificações adaptativas do feto à anemia, a ultra-sonografia e a dopplerfluxometria, através de avaliações de alterações biométricas e hemodinâmicas tem grande potencial para a detecção dessa afecção. A cardiocotografia também tem importante papel na condução das gestações isoimunizadas, todavia tem seu valor reduzido abaixo de 28 semanas de gestação devido à imaturidade da inervação do coração fetal.

Apesar de a dopplerfluxometria parecer um método muito útil para acompanhamento do feto anêmico (MARI *et al.*, 1995; MOISE JR *et al.*, 2002), requer maior habilidade técnica, equipamentos mais caros e está sujeita a resultados mais imprecisos do que os exames biométricos.

Os estudos que avaliam o papel do ultra-som na detecção de anemia através de achados como a hepatomegalia, esplenomegalia apresentam resultados discordantes. Observa-se que nem sempre estes achados estão realmente presentes no feto hidrópico

Divakaran *et al.* (2001), em revisão de estudos com a utilização de técnicas não invasivas de detecção da anemia fetal por isoimunização materna por antígenos eritrocitários, encontraram na literatura especializada 1.248 trabalhos, dos quais 98 foram considerados inicialmente relevantes. Destes, 48 foram selecionados e apenas oito eleitos para inclusão na revisão. Mas, nenhum parâmetro avaliado ultra-sonografia ou à dopplerfluxometria obteve acuidade suficiente para uso clínico. Apenas o estudo de Mari (2000), com a utilização da dopplerfluxometria da artéria cerebral média, foi classificado como de nível 1, tendo sido o de melhor qualidade entre os avaliados, apesar de não ter atingido resultados considerados satisfatórios para sua utilização na clínica.

Os princípios em que se baseiam os métodos não invasivos para a determinação da anemia fetal situam-se na sucessão de eventos fisiopatológicos que o feto anêmico demonstra em seus diversos sistemas. O aumento da velocidade sistólica máxima e da velocidade média, respectivamente, na ACM e na artéria aorta, refletem queda de viscosidade sangüínea conseqüente da diminuição do hematócrito fetal. Outra adaptação hemodinâmica do feto à anemia é a queda da resistência vascular periférica da microcirculação fetal, decorrente da elevação local da concentração do lactato. Essa alteração provoca aumento do débito cardíaco. A sobrecarga de volume conduz à dilatação ventricular, principalmente do ventrículo direito, que se traduz pelo aumento do DBVE do coração fetal como determinado por Rightmire *et al* (1986). Finalmente, os achados da dopplerfluxometria venosa em VCI e ducto venoso são marcadores do evento insuficiência cardíaca fetal decorrente do alto débito imposto pela anemia progressiva e grave. O alto débito acarretará elevação da pressão intra-atrial direita e a repercussão no compartimento venoso contíguo, fato que pode ser revelado pela avaliação da VCI e do ducto venoso (NICOLINI *et al.*, 1989).

A detecção de sinais precoces de insuficiência cardíaca, antes que o feto desenvolva hidropisia é necessária para que sejam atingidos melhores resultados pós-natais. O diagnóstico de insuficiência cardíaca no feto pode ser definido por meio da ultra-sonografia e da dopplerfluxometria através da constatação de cardiomegalia, alterações na dopplerfluxometria arterial e venosa e alterações da função miocárdica. A cardiomegalia é sinal já estabelecido de insuficiência cardíaca tanto na vida pós-natal quanto na pré-natal. O DBVE representa a maior dimensão dos ventrículos no plano das válvulas atrioventriculares e é um método de grande valor para a detecção da cardiomegalia fetal (RIZZO *et al*, 1995).

Ouzounian *et al.* (1997) realizaram estudo que correlacionou, de forma positiva e significativa, a razão entre o DBVE e o CF e determinadas características no período neonatal - hematócrito, necessidade de transfusão e permanência em unidades de tratamento intensivo.

Rodrigues (2002) encontrou uma correlação inversa entre a concentração de hemoglobina fetal e a medida do DBVE em fetos de gestantes isoimunizadas. Essa correlação foi independente da idade gestacional. Propôs que o DBVE poderia tornar-se um marcador ecográfico para predição do nível da hemoglobina de fetos acometidos pela DHPN.

O único trabalho encontrado na literatura científica mundial que correlacionou a concentração de hemoglobina fetal de gestantes isoimunizadas por antígenos eritrocitários e o índice cardiofemoral foi o de Barcelos (2003). O autor avaliou a acuidade do índice cardiofemoral na predição da anemia fetal por antígenos eritrocitários. Verificou-se correlação inversa e significativa entre esse índice e a hemoglobina fetal. Sugeriu-se o valor de corte de 0,6 para o índice cardiofemoral. Esse valor apresentou equilíbrio entre a sensibilidade (80,85%) e a especificidade (83,13%). Concluiu que o índice cardiofemoral apresentou boa acuidade para predizer a anemia fetal por antígenos eritrocitários.

Hanan (2007) estudando 60 fetos de gestantes com diagnóstico de isoimunização por antígenos eritrocitários, chegou à conclusão que existe correlação direta e significativa entre as medidas do diâmetro biventricular externo (DBVE), do diâmetro atrioventricular (DAV) e da circunferência cardíaca fetal (CC) e o déficit de hemoglobina.

O DBVE e o CF são variáveis de crescimento constante e proporcional no decorrer da gestação. As limitações do uso dessas medidas encontram-se nos casos de malformações cardíacas, nas alterações do crescimento dos ossos longos e no crescimento intra-uterino restrito. As medidas do DBVE e do CF fetais são de fácil obtenção e a ultra-sonografia

obstétrica já inclui rotineiramente a visão de quatro câmaras cardíacas e a medição do comprimento do fêmur.

Os objetivos deste estudo seguem as diretrizes desta linha de pesquisa do Centro de Medicina Fetal do HC da UFMG, que são: estudar a os mecanismos fisiopatológicos do processo anêmico na doença hemolítica perinatal e seu reconhecimento através de métodos não invasivos. Buscou-se estabelecer correlação entre a medida ultra-sonográfica do índice cardiofemoral (ICF) com o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas, verificar a eficácia do índice cardiofemoral no diagnóstico de anemia fetal grave e encontrar um ponto de corte do índice cardiofemoral capaz de prever a anemia fetal grave. Nosso questionamento é: o ICF poderia identificar corretamente o feto significativamente comprometido e também afastar de forma precisa o feto não significativamente comprometido? Poderia selecionar adequadamente os fetos candidatos à transfusão intra-uterina?

Para atingir esse objetivo, selecionou-se 124 gestantes isoimunizadas por antígenos eritrocitários, uma das gestações era gemelar. Foram realizadas 339 avaliações em 125 fetos, com média de 2,6 procedimentos por feto.

Observou-se predomínio de mulheres jovens e múltiparas. A média de idade foi de 29 anos e a média do número de gestações foi de três. Verificou-se um referenciamento tardio das gestantes ao Centro de Medicina Fetal. As gestantes foram referenciadas em média já no terceiro trimestre.

Pôde-se observar também que a principal causa da isoimunização materna foi a falta da administração da imunoglobulina no pós parto, sinalizando as falhas da profilaxia da doença e deficiências da assistência obstétrica ainda existentes. A isoimunização materna foi causada, predominantemente, pelo antígeno D. O anticorpo anti D foi encontrado de forma

isolada em 57,2% dos casos. Na maioria dos casos houve associação de anticorpos, o que segundo a literatura, aumenta o risco de transfusão intra-uterina e a gravidade da hemólise.

A ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos é inerente a qualquer teste indireto e não-invasivo. Limitações do exame ultra-sonográfico incluem qualidade do aparelho, o posicionamento fetal, obesidade materna e movimentação fetal excessiva. A experiência do examinador também poderia alterar os resultados, contudo, neste estudo, todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, um membro efetivo do CEMEFE. O aparelho de ecografia utilizado tem alta resolução de imagem, permitindo a realização de medidas com precisão.

No presente estudo, utilizou-se o cálculo do déficit de Hb para a análise da anemia fetal. A curva de normalidade de Nicolaides *et. al* (1988a) foi utilizada para determinar os valores de concentração da hemoglobina em relação à idade gestacional. Calculou-se o déficit da concentração de hemoglobina fetal em relação aos valores de referência para a idade gestacional, de acordo com a fórmula proposta pelos mesmos autores.

O déficit de hemoglobina é definido como a diferença entre a Hb esperada - no percentil 50 da curva de normalidade de Nicolaides - e a concentração de hemoglobina encontrada (Hb Enc). Ao se utilizar o conceito de déficit de hemoglobina se está evitando a influência de fatores como a idade gestacional e o peso fetal, o que não aconteceria, caso fosse utilizado o valor absoluto de hemoglobina.

Levando-se em consideração os resultados dos trabalhos de Nicolaides *et al.* (1986a, 1988a, 1988b) e de Bahado-Singh *et al.* (1998, 1999, 2000a), para a realização da análise proposta, os fetos foram divididos em dois grupos: no primeiro grupo, fetos sem anemia - com déficit da concentração de hemoglobina menor que 2g/dl - e fetos com anemia não grave -

com déficit de hemoglobina maior ou igual a 2 g/dl e menor do que 5 mg/dl - no segundo grupo, fetos com anemia grave - com déficit de hemoglobina maior ou igual a 5 mg/dl.

Observou-se que, no momento do primeiro procedimento, 24% dos fetos não apresentavam anemia. A anemia foi classificada como não grave em 40,8%, e grave em 35% dos fetos.

Verificou-se que 26% dos fetos apresentavam sinais de hidropisia no momento de sua inclusão no estudo.

No total foram realizadas 339 avaliações. Fez-se a comparação entre as médias dos valores de idade gestacional, da hemoglobina pré transfusional, déficit de hemoglobina e índice cardíofemoral nos grupos com anemia grave e sem anemia grave. Verificou-se que somente os valores da idade gestacional foram, em média, estatisticamente semelhantes nos 2 grupos ($p > 0,05$). Os valores do ICF foram, em média, significativamente menores no grupo sem anemia grave e maiores no grupo dos anêmicos graves ($p < 0,05$).

Para relacionar o ICF e o Déf HB, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson . A correlação foi positiva e significativa entre esses parâmetros ($r=0,344$) - (valor de $p < 0,001$). A força da associação das variáveis foi considerada estatisticamente moderada. Quanto maiores foram os déficits de hemoglobina, maiores foram os valores do índice cardíofemoral.

Avaliou-se a acuidade do índice cardíofemoral na predição da anemia grave. O valor de 0,60 foi considerado o melhor ponto de corte para o índice em estudo, observando-se equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade. Observou-se bons resultados ao avaliar a acuidade diagnóstica do índice ecográfico DBVE/CF para a detecção da anemia fetal grave, com IC de 95%, considerando-se como ponto de corte o valor 0,60: sensibilidade (85,3%), especificidade (58,7%), valor preditivo positivo (51,5%) e valor preditivo negativo (88,4%).

Na curva ROC construída, o valor de p encontrado foi menor que 0,0001 para o índice cardiofemoral mostrando significância. Nos 116 casos com déficit de hemoglobina ≥ 5 mg/dl o índice cardiofemoral apresentou valor médio de 0,72 ($\pm 0,13$ DP).

A porcentagem de falso-positivos encontrada para o valor de 0,60 do índice cardiofemoral foi de 27,4%. Isso quer dizer que se a cordocentese fosse realizada baseada nessa avaliação, 27,4% dos fetos se submeteriam ao procedimento desnecessariamente. Se diminuirmos o valor do ponto de corte, poderíamos melhorar a sensibilidade do método, porém aumentaríamos a taxa de falso-positivos, aumentando dessa forma o número de procedimentos não invasivos. A porcentagem de falso-negativos foi de 5%, 17 fetos anêmicos graves (do total de 339) deixaram de ser identificados pelo método. O valor de predição negativa (88,4%) foi mais alto do que o valor de predição positiva (51,5%). Isto se traduz no fato de o método ser mais seguro ao selecionar os fetos sem doença grave. Mas no caso de um teste positivo, haveria necessidade de confirmação ou associação de outros métodos diagnósticos.

Os resultados encontrados neste estudo são semelhantes aos encontrados por Barcelos (2003). O autor sugeriu o valor de corte de 0,6 para o índice cardiofemoral, no qual observou sensibilidade de (80,86%), especificidade (83,13%), valor preditivo positivo (73,07%), valor preditivo negativo (88,46%) e acurácia (82,31%), para a detecção de fetos com hemoglobina menor que 10 g/dL.

Já Hanan (2007) sugeriu o valor de corte de 0,593 para o índice cardiofemoral no qual observou sensibilidade de (71,1%), especificidade (66,3%), valor preditivo positivo (44,3), valor preditivo negativo (85,9%) para a detecção de anemia moderada e grave. A autora considerou anêmico moderado o feto que apresentava déficit de hemoglobina maior ou igual a

5 g/dl e menor ou igual a 7 g/dl e anêmico grave o feto que apresentava déficit de hemoglobina maior que 7 g/dl (NICOLAIDES *et al.*, 1988a).

O índice cardiofemoral não deve ser considerado, isoladamente, um teste capaz de substituir a propedêutica invasiva clássica na condução das gestações complicadas pela isoimunização, mas representa um marcador promissor que poderá ser utilizado em combinação com outros exames não invasivos (principalmente a dopplerfluxometria), para a obtenção de resultados perinatais mais satisfatórios.

Questionamentos ainda precisam ser levantados acerca dos métodos não invasivos na predição da anemia fetal. Estudos prospectivos com maior número de casos e avaliando a acuidade dos métodos não invasivos combinados são necessários.

7. CONCLUSÃO

- Existe correlação positiva entre o índice cardiofemoral e o déficit de hemoglobina, isto é, à medida que a anemia fetal se agrava ocorre aumento do índice cardiofemoral.
- O índice cardiofemoral apresentou boa acuidade na predição da anemia fetal grave em gestantes isoimunizadas por antígenos eritrocitários. O valor de 0,60 foi considerado o melhor ponto de corte para o índice em estudo, capaz de predizer a anemia fetal grave, observando-se o equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAN, L.D. et al. M-mode echocardiography in the developing human fetus. **British Heart Journal**, London, v. 47, n. 6, p. 573-583, Jun. 1982.

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

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

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

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

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

BARCELOS, T.B. **Avaliação do Índice Ecográfico Diâmetro Biventricular Externo/ Comprimento do Fêmur na predição da anemia fetal em gestantes isoimunizadas**. 80f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2003.

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

BEVIS, D.C.A. Blood pigments in haemolytic disease of the newborn. **Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth**, Oxford, v. 63, n. 7, p. 68-75, Aug. 1956.

BILARDO, C.M. et al. Doppler studies in red cell isoimmunization. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, Philadelphia, v. 32, n. 4, p. 719-727, Dec. 1989.

BOWEN, F.W.; RENFIELD, M. The detection of anti-D in Rh (d) negative infants born of Rho (d) positive mothers. **Pediatrics**, Springfield, v. 10, p. 213-218, 1976.

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

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

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

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

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

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

CONSONI, M. Doença Hemolítica Perinatal: Fisiopatologia da sensibilização materna e da doença fetal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Fetal**, São Paulo, v. 10, p. 18-21, 2004.

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

COPEL, J.A. et al. Pulsed Doppler flow-velocity waveforms in the prediction of fetal hematocrit of the severely isoimmunized pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 161, n. 2, p. 341-344, Aug. 1989a.

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

CORRÊA, M.D.; CORRÊA JR., M.D. Isoimunização pelo fator Rh – incompatibilidade sangüínea no sistema ABO. In: _____. **Noções Práticas de Obstetrícia**. 12ed. Belo Horizonte: Medsi, cap. 33, p. 437-456, 1999.

CORRÊA, M.D.; MELO V.H.; AGUIAR R.A.L.P.; CORRÊA JR., M.D. Isoimunização materna pelo fator Rh. In: _____. **Noções Práticas de Obstetrícia**. 13ed. Belo Horizonte: Coopmed Editora Médica, cap. 26, p. 384-385, 2004.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DE VORE, G.R.; SIASSI, B.; PLATT, L.D. Use of femur length as a means of assessing M-mode ventricular dimensions during second and third trimesters of pregnancy in normal fetus. **Journal of Clinical Ultrasound**, New York, v. 13, n. 9, p. 619-625, Nov.-Dec. 1985.

DIVAKARAN, T.G. et al. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 98, n. 3, p. 509-517, Sep. 2001.

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

FREDA, V.J.; ADAMSONS JR. Exchange transfusion in utero. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 89, n. 6, p. 817-821, Jul. 1964.

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

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

GUNGOR, M. et al. The effect of intravascular transfusion for severely anemic fetuses on umbilical artery doppler flow velocity waveforms. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 75, n. 8, p. 711-714, Sep. 1996.

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 e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas**. 157fl. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

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

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

HARMAN, C.R. et al. Intrauterine transfusion – intraperitoneal versus intravascular approach: a case-control comparison. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 162, n. 4, p. 1053-1059, Apr. 1990.

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

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

KIRKINEN, P; JOUPILA, P. Umbilical vein blood flow in rhesus-isoimmunization. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**, Oxford, v. 90, n. 7, p. 640-643, Jul. 1983.

KIRSCHBAUM, T.H.; BRINKMAN, C.R.; ASSALI, N.S. Effects of maternal-fetal blood exchange transfusion in fetal lambs. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 110, n. 2, p. 190-202, May. 1971.

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

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

LANDSTEINER K, WEINER AS. Na agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1940; 43:223-8.

LEGARTH, J. et al. Umbilical artery doppler flow-velocity waveforms in *Rhesus*-isoimmunized fetuses before and after blood sampling or transfusion. **Journal of Clinical Ultrasound**, New York, vol. 22, n. 1, p. 43-47, Jan. 1994.

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

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

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

MACHADO, M.V.; PASTORE, A.R. Ecodopplercardiografia fetal e mapeamento do fluxo sanguíneo em cores: sistematização do exame e quando indicá-lo. **Revista da Imagem**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 121-126, Dez. 1995.

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

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

MARI, G.; UERPAIROJKIT, B.; COPEL, J.A. Abdominal venous system in the normal fetus. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 86, n. 5, p. 729-733, Nov. 1995.

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

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

MAULIK, B; NANDA, C.N.; SAINI, V.D. Fetal doppler echocardiography: methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. **American Journal of Cardiology**, New York, v. 53, n. 4, p. 572-578, Feb. 1984.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NICOLAIDES, K.H.; ECONOMODES, D.L.; SOOTHIL, P.W. Blood gases and pH in appropriate and small for gestational age fetuses. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 161, n. 4, p. 996-1001, Oct. 1989b.

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

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

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

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

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

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

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

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

QUEENAN, J.T. et al. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 168, n. 5, p. 1370-1376, May. 1993.

RACE RD. The Rh genotypes and Fisher's theory in clinic and laboratory. In: Hill JM, Dameshek M. New York: Gruveland Straton; 1948.

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

RIGHTMIRE, D.A. et al. Fetal blood velocities in rh isoimmunization: relationship to gestational age and to fetal hematocrit. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 28, n. 2, p.233-236, Aug. 1986.

RIZZO, G. et al. Fetal cardiac function in anemia. In: _____. **Fetal cardiac function**. 1ed. New York and London: The Parthenon Publishing Group Limited, cap 9, p. 103-108, 1995.

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

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

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

ROTE NS. Pathophysiology of Rh immunization. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25:243-53.

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

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

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

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

SHAW, SL. Cardiomiopatias fetais. In: DROSE, J.H. Ecocardiografia fetal. Rio de Janeiro: Revinter, c.20; p. 249-262, 2001.

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

STEFOS, T. et al. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 99, n. 2, p. 211-215, Feb. 2002.

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

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

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

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

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

WEINER, C.P. et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. outcome of treatment. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 165, n. 5, p. 1302-1307, Nov. 1991.

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

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

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

WHITECAR, P.W.; MOISE JR., K.J. Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. **Obstetrical & Gynecological Survey**, Baltimore, v. 55, n. 4, p. 240-250, Apr. 2000.

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



ANEXO 1

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 do 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 amniótico ou sangue).
- 5) O exame ultra-sonográfico não é invasivo que 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, cardiotocografia fetal e doppler para tentar conhecer a circulação fetal e se ocorre alguma alteração na mesma em fetos com anemia.

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

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Telefone para contato: 031 2489422 (Maternidade Hospital das Clínicas da UFMG)

ANEXO 2

CEMEFE-HC/UFMG

Protocolo de acompanhamento das Gestações

Isoimunizadas

- 1) Anamnese para avaliação do passado obstétrico, forma de sensibilização, uso da imunoglobulina anti D, 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 ultrasonografia, cardiotocografia e dopplerfluxometria até o termo (na ausência de intercorrências materno-fetais).
- 6) Nas gestações entre 20 e 35 semanas, na presença de passado obstétrico desfavorável (fetos hidróticos ou natimortos e recém-nascidos com exsangüineotransusão) e/ou título de Coombs indireto maior que 1:8 e/ou alterações na ultra-sonografia, cardiotocografia e dopplerfluxometria, indicou-se a cordocentese para avaliação da hemoglobina fetal e da necessidade de transfusão intra-útero.

7) Acima de 35 semanas, se fosse constatado risco importante de anemia fetal, indicava-se a interrupção da gravidez.