

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE
CARDIOFEMORAL E O PERFIL
GASOMÉTRICO FETAL EM GESTAÇÕES
COMPLICADAS POR ISOIMUNIZAÇÃO**

WILLIAM SCHNEIDER DA CRUZ KRETTLI

Belo Horizonte
2006

WILLIAM SCHNEIDER DA CRUZ KRETTLI

**CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE
CARDIOFEMORAL E O PERFIL
GASOMÉTRICO FETAL EM GESTAÇÕES
COMPLICADAS POR ISOIMUNIZAÇÃO**

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

Área de concentração: Perinatologia.

Orientadora: Prof. Dra. Alamanda Kfoury
Pereira

Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte
2006

K92c

Krettli, William Schneider da Cruz.

Correlação entre o índice cardiofemoral e o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização [manuscrito] / William Schneider da Cruz Krettli . – 2006.

110f. : il. enc.

Orientadora: Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Linha de pesquisa: Isoimunização.

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

Bibliografia: f. 92-99.

Apêndices: f. 100-106.

Inclui anexo.

1. Isoimunização RH – Complicações – Teses. 2. Fêmur – Ultrasonografia – Teses. 3. Coração fetal – Ultrasonografia – Teses. 4. Complicações na gravidez – Teses. 5. Obstetrícia – Teses. I. Pereira, Alamanda Kfoury. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WQ 209

A minha querida mãe,
que me ensinou que devemos ser fiéis
a tudo que amamos e, sobretudo,
a nós mesmos...

À Maura e tia Marlene,
por estarem sempre ao meu lado.

Ao meu avô Hélio,
por tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuem para o meu aprendizado e crescimento como médico obstetra. Para a concretização deste estudo, que é resultado do esforço de toda a equipe do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG, várias pessoas foram imprescindíveis. Em primeiro lugar, agradeço às gestantes isoimunizadas que concordaram com a realização deste e de todos os demais estudos desenvolvidos nesta linha de pesquisa em isoimunização. Embora seja impossível agradecer nominalmente a todos que me ajudaram durante este trabalho, não poderia deixar de expressar minha gratidão:

À Prof. Dra. Alamanda Kfoury Pereira, pela amizade, orientação e apoio sempre dedicados, pelo conhecimento transmitido, pelo carinho e cuidado durante a elaboração desta dissertação de mestrado.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, por suas idéias, dedicação ao Centro de Medicina Fetal da UFMG e apoio constante.

Ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite, por tudo que me ensinou desde o início da minha Residência, pela disponibilidade em ajudar, sempre, a todos os membros da equipe de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Otto Cirne, pelos incontáveis exemplos de ética, relação médico-paciente, aplicação de

conhecimentos à prática clínica, liderança e, especialmente, por todas as oportunidades concedidas.

À Prof. Dra. Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar, pela imensa dedicação ao serviço de Ginecologia e Obstetrícia, auxílio constante, inesquecíveis discussões de casos clínicos e comentários sobre artigos publicados “ontem”.

À Profa. Dra Zilma Nogueira dos Reis, pelo incentivo e atenção dispensados durante a análise estatística do trabalho.

À Profa. Myrian Celani pelo privilégio de tê-la como professora, preceptora, amiga, “mãe”, pelas lições sobre relação médico-paciente, responsabilidade, dedicação e por me apresentar a Ginecologia de forma apaixonante; por mais que eu a agradeça, jamais conseguirei expressar minha gratidão em palavras.

À Profa. Dra. Madalena Martins, pelos inúmeros ensinamentos em Ginecologia e Obstetrícia, oportunidades concedidas e amizade.

À Profa. Dra. Isabella Melo Apocalypse, pela incontestável dedicação às gestantes isoimunizadas, pelos conhecimentos transmitidos e grande amizade. Agradeço-lhe pela disponibilidade em me ajudar e pelas nossas conversas sempre muito divertidas e agradáveis.

À Profa. Dra. Ana Paula Brum de Miranda Lopes, pela dedicação ao Centro de Medicina Fetal da UFMG, preceptoria e carinho.

Ao Prof. Dr. Marcos Taveira, pela realização dos exames ultra-sonográficos do estudo e pelo apoio.

Ao Prof. Dr. Alim Demian, pela preceptoría e amizade.

Ao Dr. Henderson Costa Lamaita, pelos inúmeros e significativos exemplos de conduta ética, sabedoria, agilidade nos plantões e, sobretudo, pelo privilégio de sua amizade.

À Dra. Raquel Waleska dos Santos, por tudo... Agradeço-lhe por ser minha amiga, cúmplice, companheira, não só nas alegrias, mas também nas vicissitudes. Agradeço-lhe pelos conhecimentos transmitidos e, sobretudo, por fazer parte da minha vida.

À Dra. Mônica Deolindo Santiago Haddad e à Dra. Fernanda Siqueira, pela amizade, cumplicidade e auxílio durante a elaboração deste trabalho.

À Dra. Andréa Moura Rodrigues, pelo inquestionável apoio e amizade.

À Dra. Raquel Lara Furlan, pela amizade e apoio desde quando éramos acadêmicos.

À Dra. Luciana Rogério de Castro, pela incomparável amizade e vital presença...

À Dra. Profa Antoniana Ursine Krettli, pelos ensinamentos sobre Ciência.

Aos professores das disciplinas cursadas durante o mestrado, pelos ensinamentos.

Aos meus alunos de graduação, por me incentivarem e alimentarem, diariamente, minha alegria de ser professor.

Aos residentes, que me fazem querer saber mais a cada dia, pela convivência diária, por me ajudarem a fazer do trabalho ambiente de alegria e espontaneidade e pelo auxílio na coleta dos dados.

Às Dras. Inessa Beraldo, Ana Christina, Giovanna Santa Cecília, Gisela Gagliardo, Márcia Viotti, Stany de Paula, Arlene e ao Dr. Luis Felipe Spyer pelas trocas de plantão, quando da redação da dissertação.

Aos integrantes da equipe do Laboratório do Hospital das Clínicas, pela realização das gasometrias.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina da UFMG, que me ajudaram na busca dos artigos.

A DEUS, pela vida.

“ Não basta dar os passos que nos devem levar um dia ao objetivo.
Cada passo deve ser ele próprio um objetivo em si mesmo,
ao mesmo tempo que nos leva para adiante.”

Johann Goethe

RESUMO

Introdução: a isoimunização materno-fetal, também conhecida como doença hemolítica perinatal é a principal causa de anemia fetal e neonatal e apresenta incidência ainda inaceitável em nosso país, apesar do desenvolvimento da profilaxia anti-Rh na década de 60. O Centro de Medicina Fetal da UFMG é referência para o acompanhamento de gestações complicadas por isoimunização. Devido ao fato de os procedimentos invasivos utilizados para o acompanhamento destas gestações agravarem a sensibilização, vários estudos foram desenvolvidos com o objetivo de desenvolver métodos não invasivos para a predição da anemia fetal e para o acompanhamento das gestações complicadas por isoimunização. **Objetivo:** O presente estudo objetiva determinar se existe correlação entre o índice cardiofemoral e o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização, com o intuito de avaliar a capacidade de um método não-invasivo (índice cárdio-femoral) em predizer a acidemia fetal.

Pacientes e Métodos: realizou-se estudo transversal no qual foram acompanhadas 51 gestantes com idade gestacional entre 25 e 34 semanas isoimunizadas provenientes do Centro de Medicina Fetal da Hospital das Clínicas da UFMG que possuíam evidência de anemia fetal e indicação para cordocentese (para determinação da hemoglobina no sangue de cordão). As 51 gestantes foram submetidas a um total de 68 cordocenteses. Antes da realização da cordocentese, com a visão ultra-sonográfica das quatro câmaras do coração fetal em tempo real e modo-M, foi medido o diâmetro biventricular externo (DBVE). A seguir, determinou-se o comprimento do fêmur e calculou-se o índice cardiofemoral, que corresponde à divisão do DBVE pelo comprimento do fêmur em cada caso. O equipamento de ultra-sonografia utilizado foi SONOACE 8800

(Medsom). Determinou-se o perfil gasométrico fetal em cada amostra de sangue fetal obtida por cordocentese. As gasometrias foram obtidas por equipamento próprio (BAYER DIAGNOSIS). O índice cardiofemoral foi comparado com o pH, pO_2 , pCO_2 , BE e HCO_3^- através de regressão linear, com nível de significância $p < 0,05$. Para a determinação do ponto de corte ideal do índice cardiofemoral em relação ao pH fetal, utilizou-se uma curva ROC, também com nível de significância $p < 0,05$. **Resultados:** observou-se correlação inversa entre o índice cardiofemoral e o pH no sangue fetal ($p = 0,001$); entretanto, não houve correlação estatisticamente significativa entre o índice cardiofemoral e os outros parâmetros do perfil gasométrico (pO_2 , pCO_2 , BE e HCO_3^-). Com a utilização da curva ROC, o ponto de corte do índice cardiofemoral para a predição da acidemia fetal foi 0,64, com sensibilidade de 100%, especificidade de 77% e $p = 0,0003$. **Conclusões:** existe correlação inversa estatisticamente significativa entre o índice cardiofemoral e o pH no sangue fetal: à medida que o índice cardiofemoral aumenta, ocorre acidemia fetal ($pH < 7,2$); o ponto de corte ideal do índice cardiofemoral para rastreamento da acidemia foi 0,64: fetos com índice cardiofemoral menor que 0,64 não apresentam acidemia; fetos com índice cardiofemoral maior que 0,64 apresentam risco de acidemia.

Palavras-chave: Isoimunização Rh. Anemia fetal. Índice cardiofemoral. Gasometria fetal. Acidemia fetal.

ABSTRACT

Introduction: Isoimmunization is the main cause of fetal and neonatal anemia. Unfortunately, in spite of the discovery of the anti-Rh immunoglobulin in the sixties, its incidence is still unacceptably high in our country. The Center of Fetal Medicine of Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) is a referral center for isoimmunization. Invasive diagnostic procedures worsen immunization and, therefore, many studies have been carried out on the development of noninvasive methods for the management of pregnancies complicated by isoimmunization. **Objective:** this study aims to determine the correlation between cardiofemoral index and fetal gasometry in pregnancies complicated by isoimmunization and, hence, evaluate if a noninvasive method (cardiofemoral index) can predict fetal acidemia. **Patients and methods:** a cross-sectional study was carried out in 51 pregnant women with isoimmunization between 25 to 34 weeks of gestation followed at the Center of Fetal Medicine of Hospital das Clínicas of UFMG. These patients, whose fetuses had clinical evidence of anemia, had formal indication for cordocentesis to determine the hemoglobin level in fetal blood. The 51 patients were submitted to 68 cordocentesis. Before cordocentesis, cardiac measurements of biventricular outer diameter (BVOD) were obtained in a four-chamber view at the end diastole using real time ultrasound and M-mode assessment. Afterwards, fetal femur length was obtained and the cardiofemoral index was calculated by dividing DVOD by femur length in each case. For the ultrasound scans, a SONOACE 8800 (Medsom) was used. Gasometry was determined in each blood sample obtained from cordocentesis. The apparatus used for gasometry was BAYER DIAGNOSIS. The cardiofemoral index was correlated to pH, pO_2 , pCO_2 , BE e HCO_3^- using linear

regression ($p < 0.05$). A ROC curve was used to determine the ideal set point to compare cardiofemoral index to fetal pH ($p < 0.05$). **Results:** an inverse correlation was observed between cardiofemoral index and fetal pH ($p = 0.001$); however, no significant statistical correlation was shown when cardiofemoral index was compared to pO_2 , pCO_2 , BE e HCO_3^- . Using a ROC curve, the ideal set point obtained to compare cardiofemoral index to fetal pH was 0.64 ($p = 0.0003$, sensitivity = 100%, specificity= 77%). **Conclusions:** we observed an inverse and significant correlation between cardiofemoral index and fetal pH: while cardiofemoral index increases, fetal pH decreases and acidemia ($pH < 7.2$) might happen; the ideal set point of cardiofemoral index for screening of fetal acidemia is 0.64: fetuses with cardiofemoral index below 0.64 are not acidemic whereas fetuses with cardiofemoral index higher than 0.64 are at risk for acidemia.

Key-words: Isoimmunization, Fetal anemia. Cardiofemoral index. Fetal gasometry. Fetal acidemia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	Artéria cerebral média
BE	Excesso de base
C	Carbono
CA	Contração atrial
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CF	Comprimento do fêmur
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DBP	Diâmetro biparietal
DBVE	Diâmetro biventricular externo
DHPN	Doença hemolítica perinatal
EUA	Estados Unidos da América
H	Hidrogênio
HFM	Hemorragia feto-materna
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
O	Oxigênio
pCO ₂	Pressão parcial do dióxido de carbono
pH	Logaritmo da concentração de íons hidrogênio, expresso em moles/litro
pO ₂	Pressão parcial de oxigênio
Rh	<i>Rhesus</i>
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>

SV	Sístole ventricular
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VCI	Veia cava inferior
VCM	Volume corpuscular médio

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras	Pág
FIGURA 1 - Imagem ecográfica da visão de quatro câmaras.....	69
FIGURA 2 - Posicionamento do cursor do modo M no nível das valvas atrioventriculares.....	69
FIGURA 3 - Ecocardiograma modo M dos ventrículos fetais para medida do DBVE.....	70
Gráficos	Pág
GRÁFICO 1 - Distribuição das pacientes por idade cronológica (em anos), no momento da inclusão no estudo.....	59
GRÁFICO 2 - Distribuição das pacientes por idade gestacional (em semanas), no momento da inclusão no estudo.....	60
GRÁFICO 3 - Distribuição das pacientes por paridade.....	61
GRÁFICO 4 - Distribuição das pacientes quanto às causas de isoimunização materna.....	62
GRÁFICO 5 - Distribuição das pacientes de acordo com o grupo sangüíneo.....	63
GRÁFICO 6 - Distribuição das pacientes de acordo com o tipo de anticorpo identificado no exame do painel de hemácias.....	64
GRÁFICO 7 - Distribuição das pacientes de acordo com a presença ou a ausência de hidropisia fetal, no momento da inclusão no estudo.....	65

GRÁFICO 8 - Correlação entre o índice cardiofemoral e o pH no sangue fetal.....	75
GRÁFICO 9 - Correlação entre o índice cardiofemoral e a pO_2 no sangue fetal.....	76
GRÁFICO 10 - Correlação entre o índice cardiofemoral e a pCO_2 do sangue fetal.....	77
GRÁFICO 11 - Correlação entre o índice cardiofemoral e o excesso de base no sangue fetal.....	78
GRÁFICO 12 - Correlação entre o índice cardiofemoral e o bicarbonato no sangue fetal.....	79
GRÁFICO 13 – Curva ROC para determinação do ponto de corte ideal do índice cardiofemoral para predição da acidemia fetal.....	80

LISTA DE TABELAS

Pág

TABELA 1 - Caracterização das pacientes quanto à idade cronológica (em anos) e paridade, no momento da inclusão no estudo.....	58
TABELA 2 - Caracterização das pacientes quanto à idade gestacional (em semanas), no momento da inclusão no estudo.....	58
TABELA 3 - Distribuição das pacientes por idade cronológica (em anos), no momento da inclusão no estudo.....	59
TABELA 4 - Distribuição das pacientes por idade gestacional (em semanas), no momento da inclusão no estudo.....	60
TABELA 5 - Distribuição das pacientes por paridade.....	61
TABELA 6 - Distribuição das pacientes quanto às causas de isoimunização materna.....	62
TABELA 7 - Distribuição das pacientes de acordo com o grupo sanguíneo.....	62
TABELA 8 - Distribuição das pacientes de acordo com o tipo de anticorpo identificado no exame do painel de hemácias.....	63
TABELA 9 - Distribuição das pacientes de acordo com a presença ou a ausência de hidropisia fetal, no momento da inclusão no estudo.	64
TABELA 10 - Distribuição das pacientes de acordo com a titulação do teste de coombs indireto, no momento da inclusão no estudo.....	65
TABELA 11 - Análise descritiva do grupo de estudo de acordo com as variáveis índice cardiofemoral, pH, pO ₂ , pCO ₂ , BE e HCO ₃ ⁻	74
TABELA 12 - Avaliação da sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte do índice cardiofemoral para a predição da acidemia fetal no grupo de estudo.....	80
TABELA 13 - Comparação entre o índice cardiofemoral e a acidemia fetal no grupo de estudo, considerando como ponto de corte do índice o valor 0,64.....	82

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1 A isoimunização materna e a doença hemolítica perinatal.....	25
2.1.1 Patogenia da sensibilização materna pelos antígenos eritrocitários.....	27
2.2 Fisiopatologia da anemia fetal por antígenos eritrocitários.....	29
2.3 Diagnóstico da isoimunização materna.....	35
2.4 Diagnóstico da anemia fetal.....	36
2.4.1 Métodos invasivos para o diagnóstico de anemia fetal.....	37
2.4.1.1 Amniocentese.....	37
2.4.1.2 Cordocentese.....	38
2.4.2 Métodos não invasivos para o diagnóstico de anemia fetal.....	39
2.4.2.1 Cardiotocografia.....	39
2.4.2.2 Dopplerfluxometria.....	40
2.4.2.3 Ultra-sonografia.....	43
2.4.2.4 Índice cardiofemoral.....	45
2.4.2.5 Escore para predição de anemia fetal a partir de exames não invasivos.....	46
2.5 Perfil gasométrico fetal.....	47
2.5.1 Equilíbrio ácido-básico fetal.....	47
2.5.2 Equilíbrio ácido-básico no feto anêmico.....	50
2.5.3 Impacto das alterações do equilíbrio ácido-básico no feto anêmico no desenvolvimento futuro do indivíduo.....	52
3 OBJETIVOS.....	54
3.1 Objetivo principal.....	55

3.2 Objetivo secundário.....	55
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	56
4.1 Pacientes.....	57
4.1.1 Critérios de inclusão no estudo.....	66
4.2 Métodos.....	67
4.2.1 Acompanhamento à gestante isoimunizada.....	67
4.2.2 Determinação do índice cardiofemoral.....	68
4.2.3 Determinação do perfil gasométrico fetal.....	70
4.2.3.1 Técnica de cordocentese.....	71
4.2.3.2 Perfil gasométrico fetal.....	71
4.2.3.3 Estudo gasométrico do sangue de cordão umbilical.....	71
4.2.4 Método estatístico.....	72
5 RESULTADOS.....	74
5.1 O grupo de estudo.....	74
5.2 Correlação entre o índice cardiofemoral e o pH do sangue fetal.....	75
5.3 Correlação entre o índice cardiofemoral e a pO_2 do sangue fetal.....	75
5.4 Correlação entre o índice cardiofemoral e a pCO_2 do sangue fetal.....	76
5.5 Correlação entre o índice cardiofemoral e o excesso de base do sangue fetal.....	77
5.6 Correlação entre o índice cardiofemoral e o HCO_3^- no sangue fetal.....	78
5.7 Determinação do ponto de corte ideal do índice cardiofemoral para a predição de acidemia fetal.....	79
6 COMENTÁRIOS.....	83
7 CONCLUSÃO.....	92
REFERÊNCIAS.....	94
APÊNDICES	104

1 INTRODUÇÃO

Meu interesse em realizar Mestrado começou muito antes de eu entrar na Faculdade de Medicina. Minha mãe é professora extremamente dedicada e apaixonada pelo ensino. Ademais, desde a infância, convivi muito com minha tia, Antoniana Ursine Krettli, professora titular do Departamento de Parasitologia da UFMG e orientadora de vários alunos da pós-graduação. Dessa forma, conversas sobre ensino, ciência e vida acadêmica fizeram parte do meu ambiente familiar desde sempre e, de fato, mesmo antes de concluir o segundo grau no Colégio Marconi, já ensinava Inglês no Centro de Cultura Anglo-Americano, onde lecionei durante todo o curso de Medicina e Residência Médica.

Durante a Faculdade de Medicina, tive o privilégio de ser aluno da professora Dra. Alamanda Kfoury no Ambulatório do Internato em Obstetrícia, quando também tive a chance de conhecer o professor Doutor Antônio Carlos Vieira Cabral e ser apresentado à Medicina Fetal.

A convivência com a equipe do Centro de Medicina Fetal da UFMG durante a Residência, não apenas com os doutores citados, mas também com o Professor Doutor Henrique Vitor Leite, fez com que meu desejo de realizar uma dissertação de mestrado se tornasse realidade.

Na Residência de Medicina Fetal, pude fazer parte da equipe de acompanhamento às gestações complicadas por isoimunização. Tive a sorte de ser preceptorado, naquele momento, não só pelos coordenadores do Centro de Medicina Fetal, como também por outros integrantes da equipe, que muito se dedicavam ao estudo dessas gestações.

Quando do início do projeto de Mestrado, os professores Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral e a Dra. Alamanda propuseram que eu me dedicasse à linha de pesquisa em isoimunização.

O Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG tem se dedicado exaustivamente ao estudo das gestações complicadas por isoimunização. Várias dissertações de mestrado e tese de doutorado foram realizadas no serviço desde 1986, com o objetivo de se estudar a anemia fetal decorrente da sensibilização materno-fetal, desenvolver métodos de diagnóstico não invasivos para a predição da anemia fetal, bem como aprimorar o tratamento da doença, a partir das transfusões intra-uterinas guiadas por ultrasonografia.

Vários estudos do Centro de Medicina Fetal, como os de Barcelos (2003), Lima (1986), Lopes (2001), Melo (2000), Taveira (2001), contribuíram para o aprimoramento do diagnóstico da anemia fetal por métodos não invasivos. Um estudo proposto por Melo, em 2003, revolucionou o acompanhamento de tais gestações, diminuindo consideravelmente a necessidade da realização de amniocentese ou cordocentese para o diagnóstico da anemia.

A nova etapa da linha de pesquisa em isoimunização é caracterizada pelo desenvolvimento de estudos que enfoquem a fisiopatologia das alterações provocadas pela anemia fetal, assim como possíveis alterações do equilíbrio ácido-básico vivenciadas por fetos de gestantes isoimunizadas.

Este trabalho objetiva estudar a presença de correlação entre o índice cardiofemoral, que constitui um parâmetro não invasivo no acompanhamento de gestantes isoimunizadas, e o perfil gasométrico de fetos em gestações complicadas por isoimunização.

A doença hemolítica perinatal apresenta incidência inaceitável em nosso país, apesar do desenvolvimento da profilaxia anti-Rh na década de 60. O Centro de Medicina Fetal da UFMG é referência para o acompanhamento de tais gestações. Portanto, qualquer estudo que puder elucidar um pouco mais sobre a isoimunização materno-fetal pode contribuir para que se possa aprimorar o acompanhamento a essas gestações, reduzindo cada vez mais a morbimortalidade perinatal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - A isoimunização materna e a doença hemolítica perinatal

O contato entre hemácias maternas e antígenos eritrocitários não próprios pode resultar na formação de anticorpos contra tais antígenos, caracterizando a isoimunização materna (MARI, 2000). A passagem transplacentária desses anticorpos maternos para a circulação fetal pode ocasionar hemólise, com subsequente anemia fetal provocando estimulação compensatória de hematopoiese medular e extramedular (MOISE Jr. *et al.*, 2002) e presença de hemácias jovens – eritroblastos – na circulação periférica, o que caracteriza a doença hemolítica perinatal (DHPN), também conhecida por eritroblastose fetal.

A sensibilização materno-fetal pode ocorrer em diversas situações clínicas, predominando as de origem obstétrica, como nos casos de abortamento, gravidez ectópica, doença trofoblástica gestacional, hemorragias maternas da segunda metade da gestação, parto, procedimentos obstétricos invasivos. Como causa não obstétrica de isoimunização, deve-se ressaltar a transfusão de sangue incompatível - hemoterapia ou compartilhamento de seringas entre usuárias de drogas endovenosas (CABRAL, 2002). Bowman, Pollack e Penston (1986) relataram que o principal mecanismo de sensibilização é a hemorragia feto-materna (HFM) espontânea, que pode ocorrer em até 75% das gestantes durante a gravidez ou intraparto, sendo o volume da hemorragia inferior a 0,1ml em 60% dos casos. A frequência e o volume da HFM aumentam com o avanço da gestação (MOISE Jr. *et al.*, 2002).

O primeiro relato de casos de DHPN foi feito por uma parteira francesa, Luise Bourgeois, em 1609, ao descrever o nascimento de gêmeos: o primeiro gemelar nasceu hidrópico, falecendo imediatamente; o segundo apresentou icterícia grave e também faleceu, em opistótono, dias depois (BOWMAN, 1999). Em 1912, Rautmann criou o termo eritroblastose. Em 1932, Diamond, Blackfan e Baty, através de observações pessoais, concluíram que a eritroblastose fetal estava associada a edema fetal, hiperbilirrubinemia e anemia neonatal.

Darrow, em 1938, postulou 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, a partir de estudos experimentais: após a injeção de eritrócitos de macacos *Rhesus* em coelhos, ocorria a produção de anticorpos que aglutinavam *in vitro* 85% das amostras de sangue de pacientes caucasóides novaiorquinos (Rh positivo), fato que não ocorria nos 15% restantes (Rh negativo).

Em 1945, Coombs, Mourant e Race descreveram um teste para detecção dos anticorpos anti-Rh. Desde então, houve considerável avanço no conhecimento da doença hemolítica perinatal e sua evolução, com o desenvolvimento da ultra-sonografia na década de 60, culminando com a implantação de procedimentos invasivos para a identificação da anemia fetal de forma indireta, pela medida da concentração de bilirrubina no líquido amniótico obtido por amniocentese, ou direta, pela medida da concentração de hemoglobina do sangue fetal obtido por cordocentese (CABRAL *et al.*, 2005).

A incidência da DHPN varia de acordo com a população estudada. Nos Estados Unidos da América (EUA), a proporção de fetos sob risco de anemia devido à DHPN tem sido estimada em 35 por 10.000 nascidos vivos, mas somente 10% deles desenvolverão anemia grave antes de 34 semanas de gestação, requerendo tratamento intra-útero (MARI *et al.*, 2002). No Brasil, mesmo após a descoberta da imunoglobulina anti-Rh na década de 60, ainda existe número inaceitável de gestações complicadas por isoimunização materna (CABRAL *et al.*, 2005). A DHPN afeta três em cada 1.000 nascimentos no Brasil (SANTOS *et al.*, 1998).

2.1.1 Patogenia da sensibilização materna pelos antígenos eritrocitários

Dos casos de isoimunização materno-fetal, 80 a 90% são causados por antígenos Rh, que são agrupados em três pares: Dd, Cc e Ee (sistema CDE). O indivíduo Rh positivo ou D positivo apresenta pelo menos um gene D. A ausência de genes D caracteriza o indivíduo Rh negativo ou D negativo. Bowman (1999) demonstrou que a produção de anticorpos antiD na gestante Rh negativo e a passagem desses anticorpos através da placenta constituía causa de DHPN em fetos Rh positivo.

O antígeno D do grupo Rh foi o primeiro a ser reconhecido como causa de isoimunização materna, sendo denominado, portanto, antígeno típico. Todavia, outros antígenos – denominados atípicos – presentes na superfície das hemácias (C, Kell, E, Kidd, Duffy, Lewis e antígenos do sistema ABO) – são capazes de desencadear uma resposta imunológica que, por sua vez, pode

implicar anemia hemolítica (MANNING, 2000). A sensibilização materna por mais de um antígeno eritrocitário cursa com hemólise fetal mais acentuada, exceto na incompatibilidade simultânea dos sistemas Rh e ABO, situação essa em que o grau de hemólise fetal será menor, decorrente do efeito "protetor" da incompatibilidade do sistema ABO, que, na verdade, nada mais é do que o fato de a velocidade de degradação das hemácias incompatíveis no sistema ABO ser maior, impedindo que a incompatibilidade Rh seja reconhecida pelo sistema imunológico materno (CABRAL *et al.*, 2005).

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

- Na primeira etapa, 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 fisiológico da gravidez, caracterizando-se por lenta destruição de eritrócitos (1 a 1,5% ao dia) e produção de anticorpos da classe imunoglobulina M (IgM), com 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 0,1ml de hemácias Rh positivo (SCOTT *et al.*, 1977).
- A segunda etapa ocorre entre dois e sete dias após a exposição (BOWEN; RENFIELD, 1976), sendo necessário volume de hemácias Rh positivo de apenas 0,01ml para desencadear resposta imunológica em indivíduos Rh negativo sensibilizados (SCOTT *et al.*, 1977). Os

anticorpos produzidos são predominantemente da classe imunoglobulina G (IgG), com avides e títulos que aumentam progressivamente, enquanto perdurar o estímulo antigênico. Anticorpos IgG de alta avides (subclasses IgG1 e IgG3) podem causar DHPN grave mesmo em títulos baixos (CONSONI, 2004). A duração da memória imunológica é longa, não podendo ser seletivamente apagada após estabelecida linhagem celular específica. Por conseguinte, tentativas de se reverter a isoimunização através do uso de imunoglobulina passiva são infrutíferas (BOWMAN; POLLACK, 1984).

2.2 Fisiopatologia da anemia fetal por antígenos eritrocitários

A destruição de hemácias fetais Rh positivo por anticorpos maternos causando anemia fetal constitui o mecanismo patogênico da DHPN. A intensidade da anemia dependerá da interação entre fatores imunológicos, tais como a quantidade de anticorpos maternos que alcançam a circulação fetal, a avides do anticorpo e a quantidade de sítios antigênicos nas hemácias fetais (CONSONI, 2004).

Anemia significa deficiência de eritrócitos, cuja principal função é transportar a hemoglobina. Devido ao fato de 97% do oxigênio presente na circulação sanguínea encontrarem-se ligados à hemoglobina, uma queda no número de eritrócitos circulantes desencadeia repercussões hemodinâmicas importantes, objetivando manter o aporte de oxigênio adequado aos tecidos (FORESTIER *et al.*, 1991).

A hematopoiese no feto normal pode ser dividida conceitualmente em três fases: mesoblástica, hepato-esplênica e mielóide (NICOLAIDES, 1989). Já na terceira semana de gestação, inicia-se a hematopoiese mesoblástica, onde há produção celular na vesícula alantóidea (OEPKES *et al.*, 1993a). A fase hepato-esplênica começa na 12^a e apresenta declínio a partir da segunda metade gestacional. 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 mais 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.*, 1988c). A medula óssea apresenta aumento progressivo da hematopoiese após a 16^a semana de gestação, assumindo praticamente toda a função hematopoiética fetal por volta do sexto mês (BOWMAN, 1999).

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 18 semanas para 17,0g/dl e $4,5 \times 10^{12}/l$ com 40 semanas, numa gravidez sem intercorrências. Apesar de os índices hematimétricos variarem

de acordo com a idade gestacional, a concentração média de hemoglobina a partir da 16a. semana mantém-se acima de 10g/dL (FORESTIER *et al*, 1991). A contagem de eritroblastos reduz exponencialmente de 83/100 leucócitos com 17 semanas para 4/100 leucócitos com 40 semanas de gestação. 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.*, 1988c). O aumento da concentração de hemoglobina e da contagem de eritrócitos representam uma resposta compensatória à hipóxia fisiológica que se instala com o evoluir da gravidez (NICOLAIDES, 1989).

Em gestações complicadas por isoimunização, a contagem de reticulócitos aumenta linearmente com a anemia fetal. A contagem de eritroblastos aumenta exponencialmente e observa-se eritroblastose importante quando o déficit da concentração de hemoglobina é superior a 7g/dl para determinada idade gestacional (NICOLAIDES *et al.*, 1988c).

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

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

de hemoglobina maior 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; NICOLAIDES; WARENSKI; RODECK, 1985). A hipoproteinemia pode advir da redução da síntese protéica, conseqüente à falência dos hepatócitos, ou da perda extravascular devido à lesão endotelial resultante da hipóxia (NICOLAIDES; ECONOMODES; SOOTHIL, 1989). Embora a hidropisia associe-se com mais freqüência à concentração de hemoglobina menor que 7g/dl, podem-se encontrar fetos hidróticos com hemoglobina acima de 7g/dl, assim como fetos não hidróticos com hemoglobina abaixo de 5g/dL.

Rodeck, Dantolaya e Nicolini (1991) sugerem que a hidropisia fetal em gestações isoimunizadas resulta de rearranjos agudos em uma circulação previamente comprometida.

A magnitude das alterações patogênicas em órgãos fetais decorrentes de anemia varia de acordo com a intensidade da mesma. Devido à ocupação do parênquima hepático por ilhotas de hematopoiese, ocorre hepatomegalia com aumento da 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 polidrômio.

A esplenomegalia também se torna evidente com o agravamento da hemólise devido à proliferação de células sangüíneas imaturas, ao aumento da

destruição eritrocitária e à congestão causada pela elevação da pressão no sistema venoso (OEPKES *et al.*, 1993a). Em casos de déficit extremo de hemoglobina, pode-se também observar hematopoiese extramedular nos rins e 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 aumento do débito cardíaco fetal proporcional à diminuição do hematócrito (KIRSCHBAUM; BRINKMAN; ASSALI, 1971).

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

- diminuição da viscosidade sangüínea resultando aumento do retorno venoso;
- vasodilatação hipóxica tecidual local com conseqüente diminuição da resistência vascular.

Segundo Nicolaidis (1989), um terceiro mecanismo também explica o aumento do débito cardíaco: a estimulação hipóxica de quimiorreceptores levando ao aumento da contratilidade miocárdica.

DAVIS *et al.* (1996) relataram que o débito cardíaco está aumentado entre 35 e 50% em fetos com anemia 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 *et al.*, 1990).

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

Na medida em 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; ROBILLARD, 1988). Essa queda na oferta de oxigênio provoca também aumento da concentração de 2,3-diphosphoglicerato (2,3-DPG) no sangue fetal, com conseqüente diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, favorecendo a liberação deste para os tecidos (SOOTHILL *et al.*, 1987).

Com o agravamento da anemia fetal, 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, um quadro de insuficiência cardíaca pode ocorrer (NICOLINI *et al.*, 1989). A redistribuição de fluxo para órgãos vitais diminui a perfusão renal, com conseqüente redução do volume de líquido amniótico (WEISMANN; ROBILLARD, 1988).

A hidropisia é o sinal máximo da descompensação fetal e é caracterizada por edema de pele, ascite, derrames pericárdico e pleural (WEINER; BOLOGNESE; LIBRIZZI, 1981). DAVIS *et al* (1996) referenciam que, caso o tratamento intra-útero não seja instituído, o feto evoluirá, inexoravelmente, para o óbito (DAVIS *et al.*, 1996).

2.3 Diagnóstico da isoimunização materna

O diagnóstico da isoimunização materna, do comprometimento fetal e a classificação da gravidade da doença são ferramentas imprescindíveis no acompanhamento de gestação complicada pela isoimunização Rh, pois permitem determinar o prognóstico e estabelecer as diretrizes do tratamento (MANNING, 2000).

A abordagem à gestante com risco de anemia fetal inicia-se pela anamnese e pela rotina de tipificação sanguínea nos serviços de pré-natal. Anamnese minuciosa permite-nos obter informações sobre história de hemotransfusão e sobre o passado obstétrico das gestantes, caracterizando os abortos, partos e evolução neonatal (CABRAL, 2002).

A determinação da sensibilização é definida pela realização do teste de coombs indireto, que identifica anticorpos contra antígenos eritrocitários na circulação materna (FONSECA *et. al.*, 1991). A determinação quantitativa do exame de coombs indireto é usada como guia do risco de doença fetal e não como medida direta da gravidade da anemia. O teste com titulação superior a

1:8 (nível crítico) implica necessidade de avanço na propedêutica fetal (CABRAL, 2002).

A determinação do(s) antígeno(s) eritrocitário(s) que promoveu(ram) a sensibilização é realizada pelo painel de hemácias (BOWMAN, 1999).

A gravidade da sensibilização materna é definida pela titulação do teste de coombs superior a 1:8 associada à presença de sensibilização por mais de um antígeno eritrocitário e ao passado obstétrico desfavorável (CABRAL, 2002).

2.4 Diagnóstico da anemia fetal

O diagnóstico precoce da anemia fetal e a terapêutica desse evento através de transfusão intra-útero melhoraram significativamente o prognóstico das gestações complicadas por isoimunização materna nos últimos anos. Durante muito tempo, o passado obstétrico e a determinação quantitativa do coombs indireto constituíam os únicos métodos para uma impressão diagnóstica de anemia fetal, não apresentando, entretanto, acurácia em predizer sua gravidade. Recentemente, testes invasivos como a amniocentese e a cordocentese revelaram-se eficazes para identificar a gravidade da doença. O fato de os métodos invasivos apresentarem riscos para os fetos, além de promoverem agravamento da sensibilização materna, tem motivado a busca por métodos propedêuticos não invasivos capazes de predizer a gravidade da anemia fetal, evitando-se procedimentos invasivos desnecessários (HARRINGTON; FAYYAD, 2002).

O grande desafio para a Medicina perinatal é o desenvolvimento de métodos diagnósticos capazes de demonstrar não apenas os efeitos da anemia sobre o conceito, mas também os mecanismos adaptativos fetais, permitindo a avaliação dos efeitos do tratamento intra-uterino (BOWMAN, 1999)

2.4.1 Métodos invasivos para o diagnóstico de anemia fetal

2.4.1.1 Amniocentese

BEVIS, em 1956, foi o pioneiro no estudo do teor de bilirrubina no líquido amniótico de gestantes Rh negativo sensibilizadas. A bilirrubina é produto da degradação da hemoglobina e aparece na circulação e no líquido amniótico do feto normal. Em gestações complicadas por isoimunização, a hemólise associa-se ao aumento da concentração de bilirrubina no plasma fetal e ao correspondente aumento na concentração de bilirrubina no líquido amniótico. A concentração de bilirrubina no líquido amniótico, medida a partir do desvio da densidade óptica detectado no espectrofotômetro, proporciona, portanto, medida indireta da extensão da hemólise fetal e uma estimativa ainda mais indireta da probabilidade de anemia fetal (MANNING, 2000; MOISE Jr *et al.*, 2002).

A amniocentese está indicada em gestações cuja titulação do teste de coombs indireto for maior que 1:8, história de passado obstétrico desfavorável (fetos

hidrópicos ou natimortos e recém-nascidos com exsangüíneo-transfusão) e idade gestacional de até 34 semanas (CABRAL, 2002).

A curva para análise dos resultados obtidos com o estudo do líquido amniótico, originalmente proposta por LILEY (1961), possuía três zonas, sendo posteriormente modificada por ROBERTSON (1966) em cinco zonas. A curva de LILEY possui grande utilidade no acompanhamento à gestante após 27 semanas. A extrapolação da curva em idades gestacionais mais precoces geralmente subestima o grau de acometimento fetal (NICOLAIDES *et al.*, 1986). Nas gestações abaixo de 27 semanas, tem-se utilizado o gráfico de Queenan *et al.* (1993), podendo ainda ser utilizado o proposto por BOWMAN *et al.* (1992),

Vaughan *et al* (1994) afirmaram que o acompanhamento de gestações complicadas por isoimunização secundária ao antígeno atípico Kell não deve ser feito pela amniocentese, pois, nesses casos, o mecanismo causador da anemia é a inibição da hematopoiese e não a hemólise.

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).

2.4.1.2.Cordocentese

A cordocentese consiste na punção direta do cordão umbilical guiado pela ultra-sonografia, sendo realizada preferencialmente próximo de sua inserção na placenta (DAFFOS *et al.*, 1983).

A cordocentese possibilita a coleta de amostra de sangue fetal para tipagem sangüínea, análise hematimétrica, determinação do nível de bilirrubina, titulação de coombs direto, assim como permite o tratamento do feto anêmico por meio da transfusão intra-uterina (MOISE Jr. *et al.*, 2002; NICOLAIDES; WARENSKI; RODECK, 1985).

Por ser um procedimento tecnicamente mais difícil de ser realizado, associa-se à perda fetal de 1 a 2%, além de poder resultar em hemorragia feto-materna que, por sua vez, pode agravar a isoimunização. Portanto, a cordocentese deve ser realizada apenas quando há grave comprometimento fetal, como nos casos em que o estudo do líquido amniótico revela zonas 2A, 1A e 1B, e frente a sinais cardiotocográficos, dopplerfluxométricos e ecográficos de descompensação fetal ou isoimunização materna pelo antígeno Kell (MOISE Jr. *et al.*, 2002).

2.4.2 Métodos não invasivos para o diagnóstico de anemia fetal

2.4.2.1 Cardiotocografia

Manseau (1972) foi o primeiro pesquisador a associar alterações em exames cardiotocográficos anteparto com a anemia fetal, descrevendo a presença de

cardiotocografia com padrão sinusoidal em fetos anêmicos por isoimunização Rh. Desde então, vários estudos foram realizados com o intuito de se estabelecer correlação entre o agravamento da anemia fetal e a perda da reatividade em exame de cardiotocografia. Nicolaidis (1989) relatou sensibilidade de 68% e especificidade de 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 do cordão umbilical imediatamente após o nascimento. Considerando-se como critério para a definição de anemia a concentração de hemoglobina menor que 10g/dl, a cardiotocografia revelou sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 100 e 92,4% para a predição da anemia fetal.

2.4.2.2 Dopplerfluxometria

- Doppler arterial

Diante de um quadro de anemia, o feto apresenta resposta hemodinâmica à diminuição da tensão de oxigênio, que se manifesta por alterações no fluxo sangüíneo do compartimento arterial ((NICOLAIDES *et al.*, 1988b).

A queda da viscosidade sangüínea e o aumento do débito cardíaco, decorrentes da anemia, determinam elevação da velocidade de fluxo nas artérias fetais, objetivando manter aporte adequado de oxigênio para os tecidos, que pode ser demonstrado pelo exame de dopplerfluxometria da artéria cerebral média (ACM) e artéria aorta torácica descendente (NICOLAIDES *et al.*, 1988b).

A ACM tem sido o vaso mais estudado para a predição da anemia fetal, não só por ser de fácil insonação, mas também por apresentar boa correlação com os níveis de hemoglobina fetal (WHITECAR; MOISE, 2000).

MARI (2000) descreveram sensibilidade de 100% e especificidade de 88% para o pico da velocidade sistólica da ACM em predizer anemia fetal de intensidade moderada a grave, usando o corte de 1,5 múltiplos da mediana para a velocidade máxima da ACM. Em 2002, os autores concluíram que a acuidade do doppler da ACM para predizer a anemia fetal aumenta à medida que ocorre o agravamento do quadro. Os estudos de Bahado-Singh *et al.* (2000) e Stefos *et al.* (2002) corroboraram esses achados. Detti *et al.* (2003) verificaram relação linear entre o pico da velocidade sistólica da ACM e a queda da hemoglobina nos fetos anêmicos graves.

Nos fetos anêmicos ocorre também aumento da velocidade média na artéria aorta torácica descendente à medida que o hematócrito cai (RIGHTMIRE *et al.*, 1986). Todavia, tal associação foi encontrada apenas nos fetos não hidrópicos em estudo de Nicolaidis *et al.* (1986), sugerindo que esse método não deveria ser utilizado isoladamente para a predição da anemia fetal.

Taveira (2001) realizou estudo prospectivo, transversal, no qual foram acompanhados 66 fetos de gestantes isoimunizadas, e observou correlação significativa e inversa entre a velocidade média na artéria aorta torácica descendente e o nível de hemoglobina fetal. Esses achados permitiram concluir que o aumento da velocidade média na artéria aorta torácica descendente em fetos de gestantes isoimunizadas sugere a presença de

anemia moderada a grave, podendo ser útil no acompanhamento a esses fetos.

- Doppler venoso

Posteriormente às alterações adaptativas refletidas no doppler arterial, surgem alterações nos segmentos venosos da circulação, representando o início da deterioração da função cardíaca fetal (HARRINGTON; HECHER; CAMPBELL, 1995).

Kirkinen e Jouppila (1983) iniciaram os estudos hemodinâmicos na veia umbilical e descreveram correlação inversa entre a velocidade de fluxo sanguíneo na veia umbilical e a hemoglobina fetal ao nascimento.

A hemodinâmica do ducto venoso é afetada pela anemia fetal. Oepke *et al.* (1993) demonstraram que fetos anêmicos apresentam aumento nos picos de velocidade de fluxo, levando a acréscimo no fluxo diastólico final na fase de contração atrial no doppler do ducto venoso, sugerindo mecanismo de manutenção do suprimento de oxigênio aos órgãos nobres do feto, especialmente ao cérebro. Contudo, em estágios mais avançados, o feto pode desenvolver insuficiência cardíaca congestiva.

O índice de pré-carga (relação entre o fluxo reverso na contração atrial – CA – e o fluxo para o interior do átrio direito, coincidindo com a sístole ventricular – SV) é utilizado para avaliação da onda de fluxo na veia cava inferior. Em condições normais, a relação CA/SV varia entre zero e 0,37,

independentemente da idade gestacional ou do ângulo de insonação. Fetos hidrópicos apresentam elevação desse índice, indicando aumento da pré-carga provavelmente em decorrência do comprometimento da função cardíaca (KANZAK; CHIBA, 1990).

Lopes (2001) concluiu que a elevação do índice SV/CA é sugestiva de rearranjos circulatórios compensatórios desenvolvidos pelo feto após a correção da anemia por transfusão intra-útero e que a elevação do índice CA/SV pode ser indicativo de sobrecarga de volume.

O aumento da velocidade de fluxo no ducto venoso em fetos anêmicos foi observado por Oepkes *et al.* (1993). Esse aumento poderia refletir a elevação do retorno venoso e da pré-carga cardíaca. Na veia cava inferior (VCI), a porcentagem de fluxo reverso durante a contração atrial diminui (LYSILKLEWICZ; BRACERO; TEJANI, 1993). Esses achados mostram que há acréscimo no gradiente de pressão no átrio direito nos fetos anêmicos.

Taveira (2001) relacionou os índices da VCI e do ducto venoso com a concentração da hemoglobina fetal e percebeu aumento nos valores de todos esses parâmetros, inversamente proporcional à queda do nível de hemoglobina fetal. Sugeriu, então, que quaisquer desses parâmetros podem ser utilizados no acompanhamento aos fetos gravemente anêmicos.

2.4.2.3 Ultra-sonografia

A Ultra-sonografia foi introduzida na prática obstétrica por Donald (1962). . Esse autor descreveu a técnica de medida do diâmetro biparietal fetal, que se tornou o método padrão para estudo do crescimento fetal durante muitos anos. Isso abriu novos horizontes e permitiu que o feto, antes quase um desconhecido para a Medicina, pudesse adquirir *status* de um verdadeiro paciente.

CABRAL *et al* (2005) destacam a ultra-sonografia como método propedêutico não invasivo no acompanhamento de gestações complicadas por isoimunização, por permitir avaliar alterações morfológicas fetais decorrentes da anemia fetal, bem como alterações placentárias, da cavidade amniótica e do cordão umbilical. Ademais, conforme descrito por Bowman (1999), a ultra-sonografia é imprescindível na abordagem diagnóstica e terapêutica desses fetos, devido ao fato de os procedimentos diagnósticos invasivos e as transfusões intra-útero serem guiados por ultra-sonografia.

As efusões pleural e peritoneal, edema subcutâneo, aumento do líquido amniótico e aumento do volume placentário são sinais ultra-sonográficos de grave acometimento fetal por anemia. A dilatação da veia umbilical, presença de halo hipocogênico ao redor das alças intestinais e hepatomegalia também podem ser sinais sugestivos de anemia fetal (VINTZIVLEOS *et al.*, 1986).

A avaliação funcional do feto também é alterada em decorrência da anemia. À medida que a anemia se agrava, o movimento cardíaco se altera, ocorrendo, posteriormente, dilatação das câmaras cardíacas. Manning (2000) afirmou que

na anemia fetal grave, a parede ventricular se adelgaça e as excursões da parede ventricular parecem menos vigorosas.

2.4.2.4 Índice cardiofemoral

A ultra-sonografia é método não invasivo que permite obter informações sobre a estrutura e a função do coração fetal. Wladimiroff e McGhie (1981) e Machado e Pastore (1995) mostraram que as dimensões das cavidades ventriculares podem ser avaliadas com precisão pelo modo M, que fornece documentação da movimentação das estruturas cardíacas com boa definição de seus contornos.

O diâmetro biventricular externo (DBVE) consiste na medida entre o epicárdio dos ventrículos direito e esquerdo no momento da diástole, apresentando crescimento contínuo ao longo da gestação (DE VORE et al., 1984, 1985; RODRIGUES, 2002).

Em 1984, De Vore, Siassi e Platt avaliaram o DBVE no modo M de 81 fetos normais e criaram um nomograma correlacionando-o ao diâmetro biparietal (DBP). Devido ao fato de as anomalias cranianas poderem prejudicar a avaliação do DBVE através da comparação com a medida do DBP, outro estudo foi realizado, também por De Vore, Siassi e Platt, em 1985, correlacionando o DBVE com o comprimento do fêmur. Neste, a remodelação ventricular que ocorre como mecanismo de adaptação frente a um quadro de anemia fetal associa-se à dilatação bilateral das câmaras cardíacas.

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

Rodrigues (2002), Em sua dissertação de mestrado realizada na Faculdade de Medicina da UFMG, Rodrigues (2002) registrou 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, por conseguinte, que o DBVE poderia tornar-se um marcador ecográfico de predição do nível de hemoglobina em fetos anêmicos.

Também em dissertação de mestrado na mesma instituição, Barcelos (2003) avaliou a acuidade do índice cardiofemoral na predição da anemia fetal em gestantes isoimunizadas. Esse índice foi obtido pela relação entre a medida do DBVE e a medida do comprimento do fêmur (DBVE/CF). O autor verificou correlação inversa e significativa entre o índice e a hemoglobina fetal. O valor 0,6 foi considerado o melhor ponto de corte capaz de predizer a anemia fetal, com sensibilidade de 80,85% e especificidade de 83,13%. Concluiu que o índice cardiofemoral apresentou boa acuidade para predizer a anemia fetal por antígenos eritrocitários. Dessa forma, fetos de gestantes isoimunizadas que apresentam esse índice acima de 0,6 devem apresentar concentração de hemoglobina abaixo de 10g/dl.

2.4.2.5 Escore para predição de anemia fetal a partir de exames não invasivos

Em 2003, Melo realizou um estudo que objetivou o desenvolvimento de um escore que pudesse prever a anemia fetal a partir de métodos não invasivos. Foram realizadas 109 cordocenteses em fetos de gestantes isoimunizadas. A indicação da cordocentese foi definida pelo estudo espectrofotométrico do líquido amniótico obtido por amniocentese. Anteriormente à cordocentese, os fetos eram avaliados por métodos não invasivos previamente definidos: cardiocografia; doppler arterial (vasos avaliados: aorta torácica descendente e artéria cerebral média); doppler venoso (vasos avaliados: veia cava inferior, ducto venoso) e índice cardiofemoral (relação DBVE/CF). Após a cordocentese, comparou-se o valor da concentração de hemoglobina encontrada com o resultado de cada método não invasivo isoladamente. Foi calculado o risco relativo em relação ao valor da hemoglobina fetal para cada método não invasivo. Esse estudo mostrou que na análise comparativa entre o índice cárdio-femoral e a anemia fetal o risco relativo encontrado foi de 5,13 ($p < 0,001$). O emprego desse escore diminuiu de forma significativa a necessidade da adoção de métodos invasivos para o diagnóstico da anemia fetal, reduzindo-se, portanto, as complicações desses procedimentos e o grau de sensibilização das pacientes.

2.5 Perfil gasométrico fetal

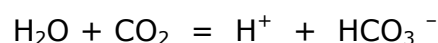
2.5.1 – Equilíbrio ácido-básico fetal

O metabolismo fetal normal origina a produção de duas classes de ácidos: os voláteis e os não voláteis, também chamados de ácidos fixos. O ácido carbônico é volátil e resulta da combustão da glicose e ácidos graxos. No nível tissular, o dióxido de carbono (CO_2) entra na hemácia e, através da enzima anidrase carbônica, combina-se com água (H_2O) e forma ácido carbônico (H_2CO_3). O ácido carbônico se dissocia em um íon hidrogênio (H^+) e bicarbonato (HCO_3^-)

O íon hidrogênio é carregado pela hemoglobina e o bicarbonato se move para fora da hemácia, em troca por cloreto. A hemoglobina se dirige então à placenta, o órgão de respiração do feto, onde a reação contrária ocorre: o bicarbonato entra na hemácia, em troca por cloreto, combina-se com o hidrogênio, formando ácido carbônico, que se dissocia em água e CO_2 . O CO_2 difunde-se rapidamente pela placenta para ser excretado pelos pulmões maternos. A segunda classe de ácidos compreende ácidos não voláteis ou fixos. Esses ácidos incluem ácido láctico, ácido úrico e cetoácidos. E são formados pelo uso de aminoácidos não sulfurados e pela combustão incompleta de carboidratos e ácidos graxos. Devido à imaturidade dos sistemas de transporte ativo no feto, os rins fetais não são capazes de excretar ácidos fixos. Ao chegarem ao leito placentário, os ácidos fixos difundem-se paulatinamente para a circulação materna, sendo excretados pelos rins maternos. Dessa forma, a excreção fetal de ácidos fixos depende do funcionamento adequado dos rins maternos e da placenta. O acúmulo de ácidos fixos no feto pode levar à acidose metabólica. Qualquer alteração pré-renal ou renal, como diabetes, pré-eclâmpsia ou hipertensão arterial crônica, pode resultar em acidose metabólica fetal não relacionada à hipóxia fetal (THORP; RUSHING, 1999).

O pH é o logaritmo negativo da concentração de íons de hidrogênio, expresso em moles por litro. Valores mais baixos representam solução mais ácida e valores mais altos solução mais básica. Um pH de 7,4 é uma concentração de íons de hidrogênio de 0,00004 moles por litro. O organismo humano age dentro de uma faixa de pH restrita (pH= 7,40, variando de 7,36 a 7,44) - (BERG; MOCZKO; STRYER, 2002; MARTIN; McCOLGIN, 1990).

A pressão parcial do dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$) é expressa em milímetros de mercúrio (mmHg). O dióxido de carbono em equilíbrio com a água forma ácido carbônico:



A relação entre o ácido carbônico, bicarbonato e íons de hidrogênio pode ser expressa como:

$$[\text{H}_2\text{CO}_3] = K [\text{H}^+] [\text{HCO}_3^-], \text{ sendo } K \text{ uma constante}$$

A expressão é reescrita como:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3] \quad (\text{equação de Henderson-Hasselbach})$$

A concentração de ácido carbônico (H_2CO_3) é proporcional à de $p\text{CO}_2$. Assim, pode-se simplificar:

$$\text{PH} = [\text{HCO}_3^-] / p\text{CO}_2 \quad (\text{GANONG, 1993}).$$

Tampões são substâncias que resistem à mudança do pH quando se adicionam íons de hidroxila ou hidrogênio a uma solução. O bicarbonato, as proteínas plasmáticas e a hemoglobina compõem os principais tampões do organismo. A base tampão é o número total de ânions no organismo. O excesso de base é a diferença entre a base-tampão real e o valor normal para uma determinada temperatura e valor de hemoglobina. O excesso de base (BE) é expresso como

um valor negativo em uma solução ácida. O excesso de base é calculado de um nomograma com pH e $p\text{CO}_2$ conhecidos e é expresso em mEq/l. A pressão parcial de oxigênio ($p\text{O}_2$) é a pressão parcial do gás em uma mistura e é determinada pela concentração percentual e a pressão total da mistura, expressa em mmHg. Em equilíbrio, a pressão parcial de líquido e gás em uma mistura será igual. Dessa forma, a $p\text{O}_2$ do sangue é igual à do ar alveolar (MARTIN, MCCOLGIN, 1990).

A concentração de íons de hidrogênio nos líquidos corporais depende do balanço entre a produção e a excreção desse próton. A manutenção do pH na faixa compatível com o funcionamento celular ótimo depende da regulação da quantidade de ácidos e de bases livres nos compartimentos intra e extracelulares. Os sistemas-tampão mantêm o equilíbrio entre os ácidos e as bases livres. Essa regulação também depende dos pulmões, que eliminam o CO_2 produzido pelo metabolismo celular. Como os pulmões não funcionam no feto, essa atividade é realizada pela placenta.

2.5.2 Equilíbrio ácido-básico no feto anêmico

A hemoglobina exerce papel fundamental no tamponamento dos íons de hidrogênio. No feto, o principal sistema-tampão para a manutenção do equilíbrio ácido-básico é feito pela hemoglobina. Cada molécula de hemoglobina é capaz de transportar quatro moléculas de oxigênio por vez, pois há quatro complexos HEME ligados em uma molécula de hemoglobina. A ligação desse complexo com o oxigênio depende de diversos fatores, como pH, pressão parcial dos gases e temperatura. A hemoglobina fetal possui dois

complexos HEME alfa e dois complexos HEME gama, cuja avidéz pelo oxigênio é muito maior do que a avidéz dos dois complexos HEME alfa e dois complexos HEME beta da hemoglobina adulta. Na presença de anemia fetal, a queda dos níveis de hemoglobina causa progressivo aumento da quantidade de íons de hidrogênio e diminuição das bases livres, provocando conseqüente acidemia fetal (BERG; MOCZKO; STRYER, 2002).

Em um estudo constituído de 3.522 fetos, Riley e Johnson (1993) definiram como valores normais de gasometria de cordão umbilical: $\text{pH}=7,27 \pm 0,07$; $\text{pCO}_2=50,3 \pm 11,1\text{mmHg}$; $\text{HCO}_3^-=22,0 \pm 3,6\text{mEq/l}$; $\text{pO}_2=18,4 \pm 8,2\text{mmHg}$; $\text{BE}=2,7 \pm 2,8 \text{mEq/l}$. Dessa forma, definiram como acidemia fetal o pH de sangue de cordão umbilical abaixo de 7,2.

Com o avançar da gestação, verifica-se redução fisiológica do pH e da pO_2 no sangue umbilical. A pCO_2 aumenta e a concentração de lactato não se altera (SOOTHIL *et al.*, 1987). A redução da pO_2 é compensada pela alta afinidade da hemoglobina fetal pelo oxigênio, associada ao aumento do débito cardíaco em relação à demanda desse gás. Essa redução pode refletir o consumo de oxigênio placentário, à medida que a idade gestacional aumenta (NICOLAIDES; ECONOMODES; SOOTHIL, 1989). A concentração de lactato é maior no sangue venoso umbilical do que no sangue arterial umbilical, sugerindo que o feto humano normoxêmico é um consumidor de lactato (NICOLAIDES; ECONOMODES; SOOTHIL, 1989).

Em casos de anemia fetal grave, instala-se acidose metabólica sistêmica resultante da redução da capacidade da placenta para realizar o clareamento do lactato, cuja concentração aumenta exponencialmente no sangue venoso

umbilical. Em casos de anemia fetal leve ou moderada, o clareamento do lactato pela placenta mantém-se normal. O aumento do lactato ocorre nos casos de hipóxia grave devido à inibição do ciclo de Krebs, com conseqüente conversão de ácido pirúvico em ácido láctico, sob a ação da desidrogenase láctica (NICOLAIDES, 1989).

Silva (2005), em tese de doutorado pela Faculdade de Medicina da UFMG, correlacionou o valor da hemoglobina do sangue de cordão umbilical com o perfil gasométrico de fetos em gestações complicadas por isoimunização., encontrando correlação significativa entre a queda da hemoglobina e a redução do pH, do excesso de base e pO_2 no sangue de cordão umbilical. O estudo mostrou, portanto, que a queda da concentração de hemoglobina no sangue de cordão umbilical correlaciona-se à presença de acidemia fetal.

2.5.3 Impacto das alterações do equilíbrio ácido-básico no feto anêmico no desenvolvimento futuro do indivíduo

Schumacher e Moise (1996) referenciam que na fase final da gestação e no início do período neonatal há grande desenvolvimento histológico do encéfalo.

As mitoses neuronais aceleram-se a partir de 28 semanas de gestação, aumentando progressivamente a massa encefálica fetal até o final da gravidez. Fetos anêmicos podem desenvolver acidose, com queda acentuada do pH e do excesso de base (VITORELLO *et al.*, 1998).

Nos casos de acidose grave, há comprometimento do processo mitótico e do amadurecimento histológico do encéfalo fetal. Quando a acidose fetal é prolongada, podem ocorrer repercussões sobre o desenvolvimento encefálico e comprometimento neurológico do indivíduo no futuro (GRAB *et al.*, 1999).

Soothill *et al.* (1992) observaram correlação inversa entre o quociente de desenvolvimento e o grau de acidemia fetal. Os mesmos autores, em 1995, acompanharam 65 crianças cromossomicamente normais entre 12 e 66 meses de vida e encontraram correlação significativa entre as quedas nos valores de pH no sangue fetal e o quociente de neurodesenvolvimento subsequente (SOOTHILL *et al.*, 1995).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Correlacionar o índice cardiofemoral (DBVE/CF) com o perfil gasométrico (pH, pCO₂, pO₂, BE e HCO₃⁻) fetal em gestações complicadas por isoimunização.

3.2 Objetivo secundário

Definir um ponto de corte do índice cardiofemoral a partir do qual ocorre distúrbio ácido-básico fetal crítico, objetivando avaliar a capacidade de um método não invasivo (índice cardiofemoral) em predizer a acidemia fetal.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

No período de janeiro de 2000 a janeiro de 2006, realizou-se estudo transversal no qual foram acompanhadas 51 gestantes portadoras de isoimunização por antígenos eritrocitários, provenientes do serviço de pré-natal do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMFE) e que possuíam indicação para a realização de cordocentese (APÊNDICE C).

Cada cordocentese realizada foi considerada um caso. As 51 gestantes foram submetidas a um total de 68 cordocenteses. Os dados obtidos foram armazenados em formulário próprio (APÊNDICE B). O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), colegiado de pós-graduação da Ginecologia e Obstetrícia e Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG, tendo sido respeitados os princípios para pesquisa em seres humanos (ANEXO A).

As pacientes foram informadas sobre o protocolo de atendimento no pré-natal, complicações de sua doença e sobre a realização do estudo. Após esclarecidas, assinaram termo de consentimento (APÊNDICE A).

Em todos os casos, a idade gestacional foi determinada pela data da última menstruação e confirmada por ultra-sonografia realizada previamente à 20ª semana de gestação. Nos casos em que houve erro de data, as idades gestacionais foram calculadas pela primeira ultra-sonografia.

Na TAB. 1 e GRAF. 1, as pacientes foram caracterizadas quanto à idade cronológica e paridade, no momento de inclusão no estudo. Na TAB, 2, elas foram caracterizadas quanto à idade gestacional, em semanas, no momento de inclusão no estudo.

TABELA 1

Caracterização das pacientes quanto à idade cronológica (em anos) e paridade, no momento da inclusão no estudo

Características	Média	Min - Max	Mediana	Desvio-padrão
Idade materna	28,39	19 - 41	28	5,02
Paridade	2,40	0 - 6	2,40	1,50

n = 51

TABELA 2

Caracterização das pacientes quanto à idade gestacional (em semanas), no momento da inclusão no estudo

Característica	Média	Min - Max	Mediana	Desvio-padrão
Idade gestacional	28,86	25-34	29	2,38

n = 51

As TAB. 3, 4 e 5 e os GRAF. 1, 2 e 3 apresentam, em detalhes, as características das pacientes incluídas no estudo

TABELA 3

Distribuição das pacientes por idade cronológica (em anos), no momento da inclusão no estudo

Idade	Frequência	Percentual
≤ 19 anos	2	3,92
20 a 24 anos	11	21,6
25 a 29 anos	20	39,2
30 a 34 anos	09	17,64
≥ 35 anos	09	17,64
Total	51	100,0%

n= 51

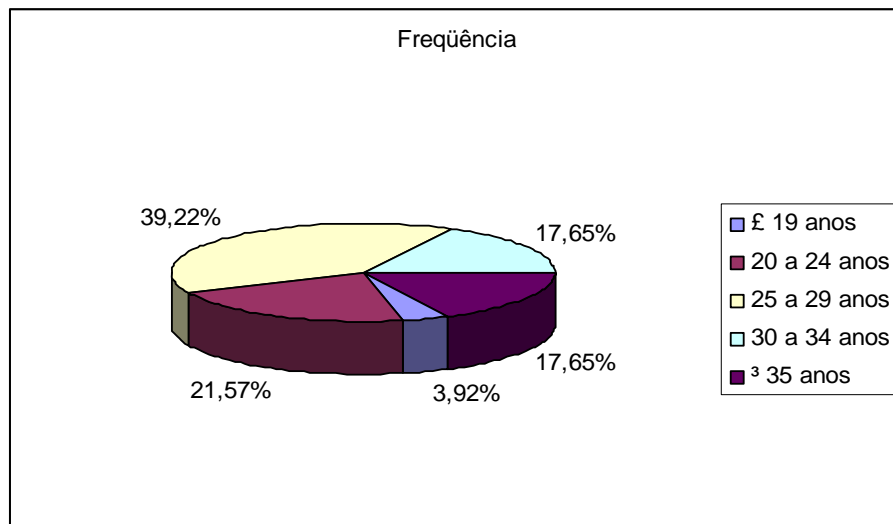


GRÁFICO 1 - Distribuição das pacientes por idade cronológica (em anos), no momento da inclusão no estudo.

TABELA 4

Distribuição das pacientes por idade gestacional (em semanas), no momento da inclusão no estudo

Idade Gestacional	Freqüência	Percentual
25 a 29 semanas	34	66,67%
30 a 32 semanas	14	27,45%
33 a 34 semanas	03	5,88%
Total	51	100,00%

n = 51

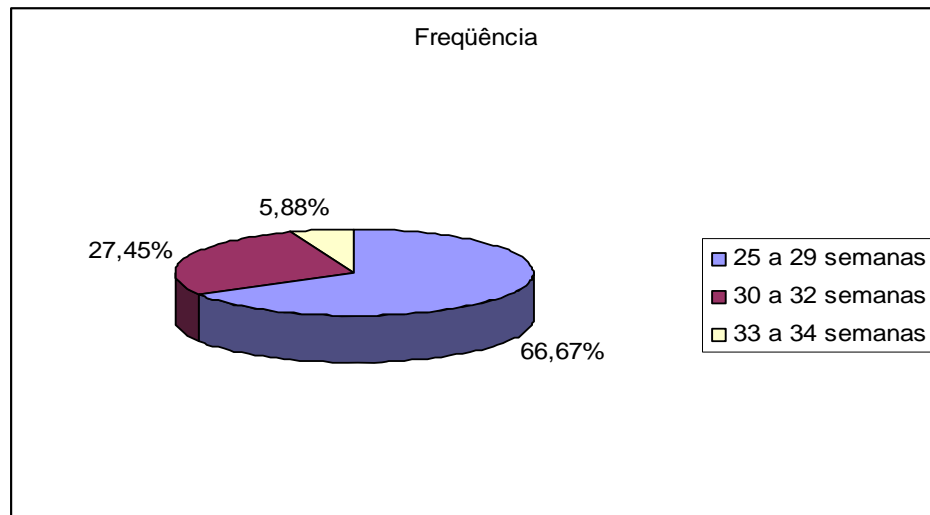


GRÁFICO 2 - Distribuição das pacientes por idade gestacional (em semanas), no momento da inclusão no estudo.

TABELA 5

Distribuição das pacientes por paridade

Paridade	Freqüência	Percentual
0	06	11,76
1	06	11,76
2	18	35,31
≥ 3	21	41,17
Total	51	100,0%

n = 51

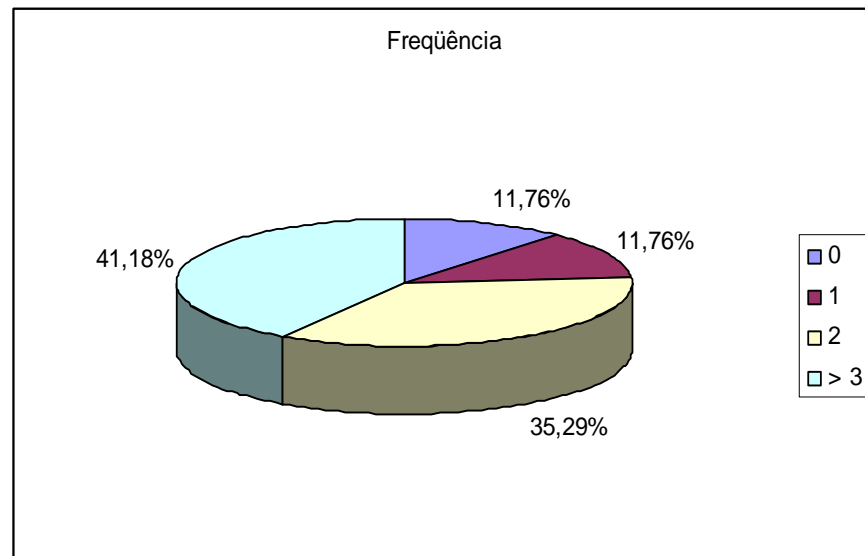


GRÁFICO 3 - Distribuição das pacientes por paridade.

As pacientes foram caracterizadas quanto às causas da sensibilização materna, quanto à classificação pelo grupo sanguíneo materno, ao tipo de anticorpo identificado no exame do painel de hemácias, quanto à presença ou ausência de hidropisia fetal e quanto aos valores do teste de coombs indireto no momento da inclusão no estudo, conforme demonstrado nas TAB. 6, 7, 8, 9 e 10 e nos GRAF. 4, 5, 6, 7.

TABELA 6

Distribuição das pacientes quanto às causas de isoimunização materna

Causas da isoimunização	Freqüência	Percentual
Ausência de profilaxia pós-parto	42	82,35%
Transfusão incompatível	7	13,73%
Ausência de profilaxia pós-aborto	1	1,96%
Falha da imunoglobulina anti-Rh	1	1,96%
Total	51	100,00%

n= 51

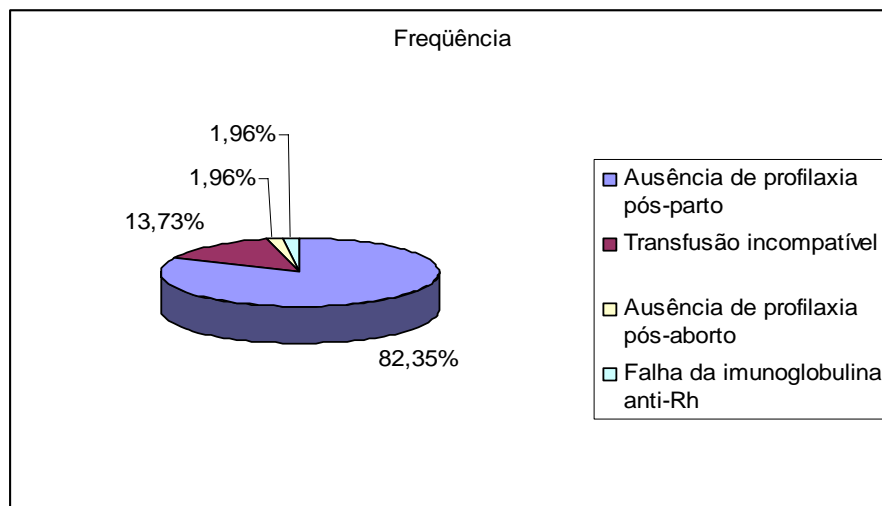


GRÁFICO 4 - Distribuição das pacientes quanto às causas de isoimunização materna.

TABELA 7

Distribuição das pacientes de acordo com o grupo sangüíneo

Grupo sangüíneo	Freqüência	Percentual
O	22	43,14%
A	18	35,29%
B	11	21,57%
Total	51	100,00%

n= 51

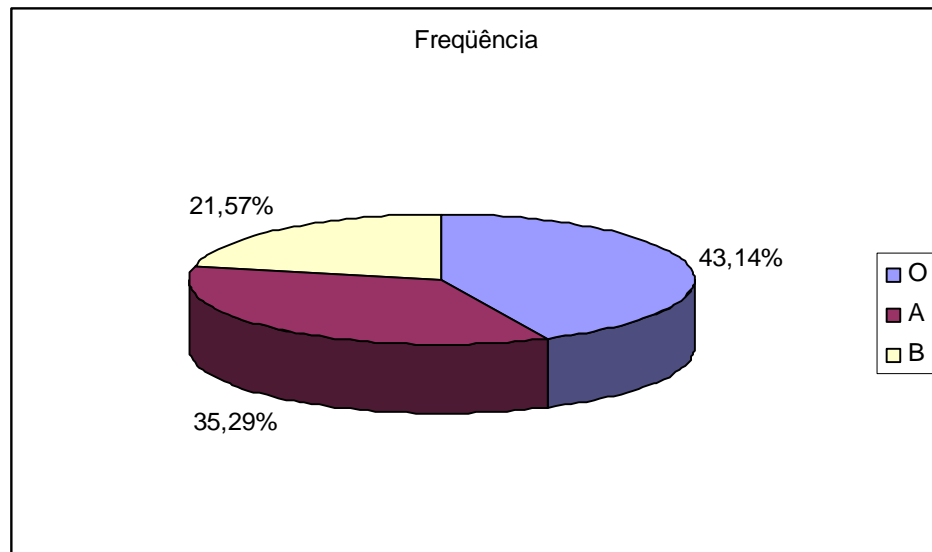


GRÁFICO 5 - Distribuição das pacientes de acordo com o grupo sanguíneo.

TABELA 8

Distribuição das pacientes de acordo com o tipo de anticorpo identificado no exame do painel de hemácias

Anticorpo	Frequência	Percentual
Anti-D	33	64,71%
Anti-D-C	11	21,57%
Anti-D-C-E	1	1,96%
Anti-D-C-Fya	3	5,88%
Anti D-Kell	3	5,88%
Total	51	100,00%

n = 51

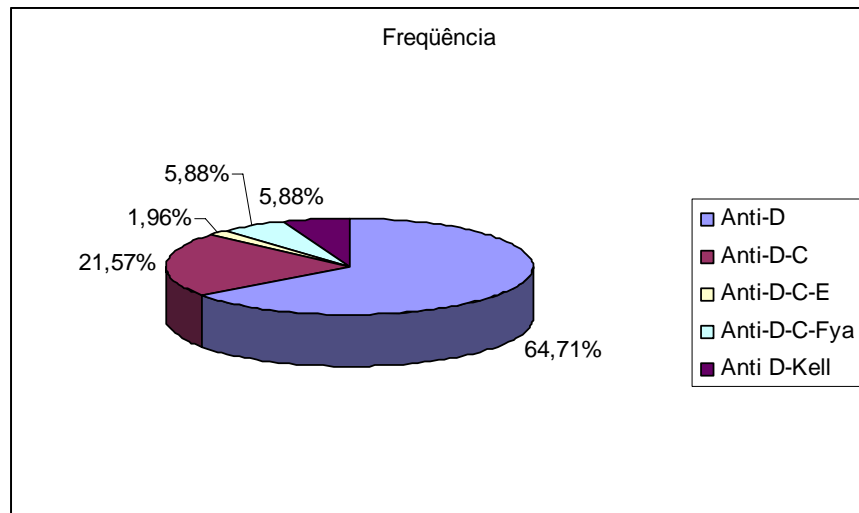


GRÁFICO 6 - Distribuição das pacientes de acordo com o tipo de anticorpo identificado no exame do painel de hemácias.

TABELA 9

Distribuição das pacientes de acordo com a presença ou a ausência de hidropisia fetal, no momento da inclusão no estudo

Hidropisia	Frequência	Percentual
Presente	16	31,37%
Ausente	35	68,63%
Total	51	100,00%

n= 51

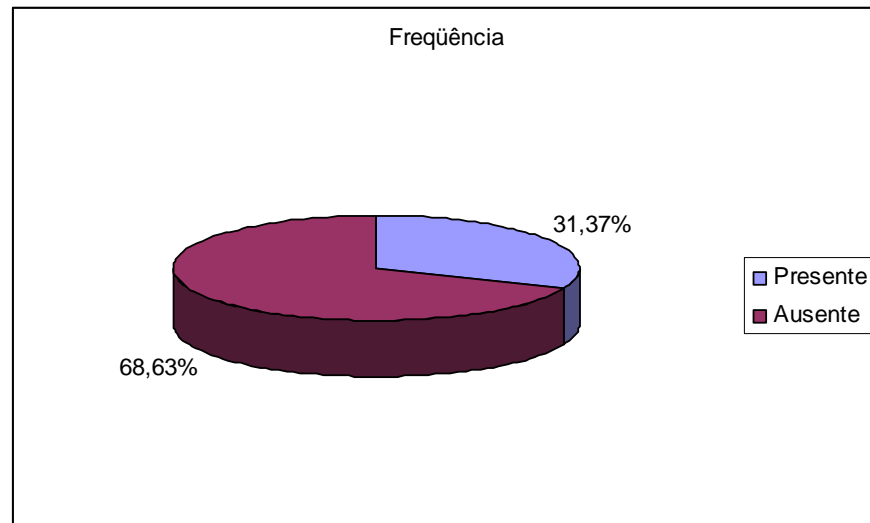


GRÁFICO 7 - Distribuição das pacientes de acordo com a presença ou a ausência de hidropisia fetal, no momento da inclusão no estudo.

TABELA 10

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

Coombs indireto	Frequência	Percentual
1:32	6	11,79
1:64	11	21,56
1:128	8	15,68
1:256	13	25,49
1:512	4	7,84
1:1024	4	7,84
1:2048	1	1,96
1:4096	3	5,88
1:8192	1	1,96
Total	51	100%

n= 51

4.1.1 Critérios de inclusão no estudo

- Gestante isoimunizada com evidência de anemia fetal e indicação para realização de cordocentese (para determinação da hemoglobina de sangue de cordão umbilical).
- Idade gestacional entre 25 e 34 semanas de gestação.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Gestantes cujos fetos foram submetidos à transfusão intra-uterina previamente.
- Presença das seguintes doenças maternas capazes de interferir no perfil gasométrico fetal: hipertensão arterial sistêmica, pré-eclâmpsia, nefropatias, diabetes *mellitus*.
- Doenças maternas passíveis de serem transmitidas ao feto (pacientes portadoras do vírus da imunodeficiência humana - HIV - ou infecções congênitas).
- Presença das seguintes doenças fetais: crescimento intra-uterino restrito, cromossomopatias, malformações, hidropisia fetal não imunitária.
- Gestação gemelar.
- Volume corpuscular médio (VCM) < 108, indicando amostra possivelmente contaminada por sangue materno (CABRAL, 2002).

4.2 Método

4.2.1 Acompanhamento à gestante isoimunizada

As pacientes acompanhadas neste estudo foram seguidas empregando-se o protocolo de acompanhamento pré-natal do Centro de Medicina Fetal Hospital das Clínicas da UFMG (CEMEFE):

- anamnese geral e obstétrica, caracterizando-se a causa da sensibilização materna e passado obstétrico;
- exame físico geral e obstétrico;
- solicitação de exames laboratoriais e ultra-sonografias de rotina pré-natal;
- realização do teste de coombs indireto (CI) quantitativo;
- solicitação do exame painel de hemácias para a identificação do(s) antígeno(s) determinante(s) da sensibilização materna;
- amniocentese para coleta e estudo espectrofotométrico do líquido amniótico e determinação subsequente do grau de hemólise fetal, através da curva de Liley/Robertson;
- cordocentese realizada quando a espectrofotometria do líquido amniótico indicava a presença de hemólise grave, para determinação do valor da hemoglobina do sangue de cordão umbilical e realização da gasometria fetal (pH, pCO₂, pO₂, BE e HCO₃⁻);
- todos os casos submetidos à cordocentese foram previamente (até no máximo 12 horas) examinados por métodos não invasivos, que incluem a realização de ultra-sonografia com mensuração do índice

cardiofemoral, além de exames de dopplerfluxometria (compartimentos venoso e arterial) e cardiotocografia.

4.2.2 Determinação do índice cardiofemoral

Todos os fetos deste estudo foram submetidos à medida ecográfica do DBVE e do comprimento do fêmur em intervalo máximo de 12 horas antecedendo a coleta de sangue do cordão umbilical pela cordocentese. Essas medidas foram realizadas por um único examinador do CEMEFE, em aparelho de ultrasonografia SONOACE 8800 (Medsom) com sonda setorial de 3,5 MHz e filtro acústico de 100Hz.

A metodologia para a determinação dos parâmetros ecográficos necessários para a obtenção do índice cardiofemoral - medida do DBVE e do comprimento do fêmur é descrita a seguir:

- As pacientes foram colocadas em posição de *semi-fowler*, com a cabeceira da cama elevada em 30 graus.
- Inicialmente, foi obtida a imagem ecográfica do coração fetal sob visão de quatro câmaras, por meio de uma imagem transversa do tórax fetal, com leve angulação cefálica, num nível intermediário entre a imagem transversa do tórax e da calota craniana (FIG. 1).

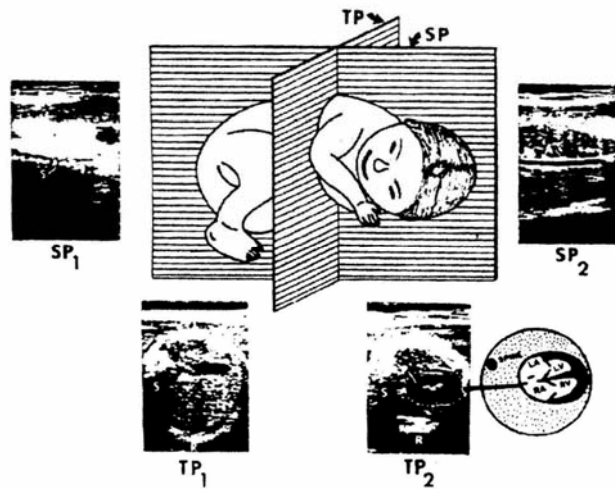


FIGURA 1- Imagem ecográfica da visão de quatro câmaras.

- Após a obtenção da imagem de quatro câmaras com o septo interventricular perpendicular ao transdutor, colocou-se o cursor do modo M no nível das valvas atrioventriculares, obtendo-se o traçado de ondas e congelando-se a imagem (FIG. 2).

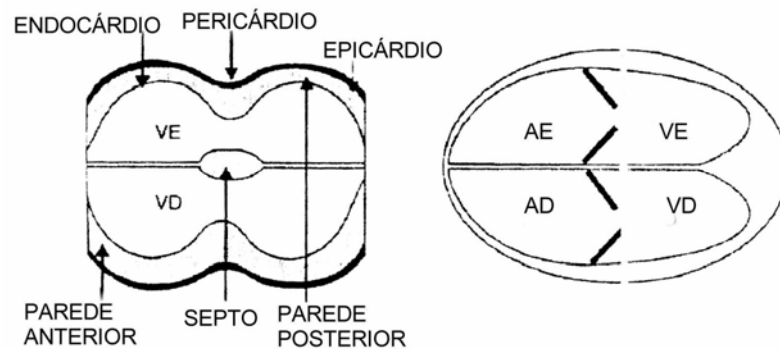


FIGURA 2 - Posicionamento do cursor do modo M no nível das valvas atrioventriculares.

- Realizou-se, então, a medida do DBVE entre o epicárdio do ventrículo direito e o epicárdio do ventrículo esquerdo no momento da diástole (DEVORE; SIASSI; PLATT, 1984) - (FIG. 3)

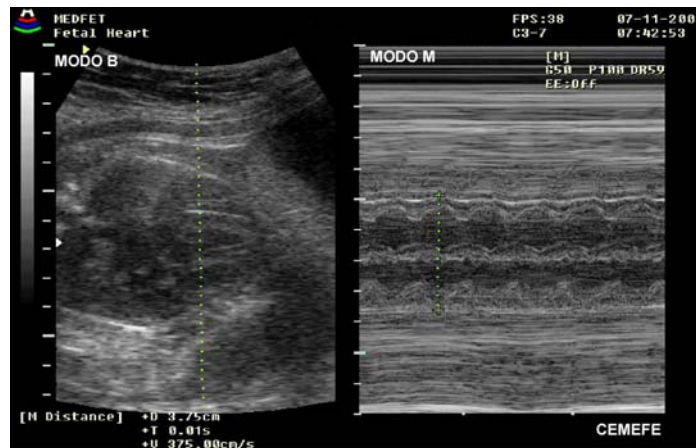


FIGURA 3 – Ecocardiograma modo M dos ventrículos fetais para medida do DBVE.

- Após a realização da avaliação cardíaca com a mensuração do DBVE, procedeu-se à medida do CF, ao longo da diáfise do fêmur e excluindo-se a epífise distal (HADLOCK, 1996).
- Para o cálculo do índice cardiofemoral, procedeu-se à divisão do DBVE pelo CF em cada caso.

4.2.3 Determinação do perfil gasométrico fetal

O perfil gasométrico fetal foi determinado em todas as amostras de sangue fetal obtidas por cordocentese.

4.2.3.1 Técnica de cordocentese

A obtenção de sangue fetal foi realizada por punção do cordão umbilical, guiada por ultra-sonografia, de acordo com a técnica descrita por DAFFOS *et al.* (1993):

- Paciente em posição de *semi-fowler*.
- Anti-sepsia e anestesia local (lidocaína sem vasoconstritor) no abdome materno.
- Escolha do local de punção do cordão, guiada por ultra-sonografia: preferencialmente, punciona-se o cordão umbilical junto à sua inserção na placenta; caso tal sítio não seja alcançado, punciona-se uma alça livre.
- Punção da veia umbilical com agulha BD, calibre 20 gauge, com extremidade ecorrefringente.
- Aspiração de 1,0ml de sangue fetal em seringa de insulina, previamente banhada com 0,1ml de heparina sódica 5000 UI/ml.

4.2.3.2 Estudo gasométrico do sangue de cordão umbilical

Foram medidas as concentrações de pH, pCO₂, pO₂, excesso de base (BE) e HCO₃⁻ em cada amostra de sangue fetal obtida por cordocentese guiada por ultra-sonografia.

As dosagens foram realizadas no Laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG, em equipamento específico para gasometria de microdosagem, que

permite a realização de todo o estudo gasométrico com 1,0ml de sangue fetal (Copenhagen):

- Com uma seringa contendo 0,1ml de heparina sódica a 5000 UI/ml, retirou-se amostra de 1,0ml de sangue do cordão umbilical.
- A seringa foi vedada com uma borracha colocada na ponta da agulha.
- Homogeneização da solução com movimentos rotatórios da seringa.
- Procedeu-se à análise gasométrica – determinação do pH, pCO₂, pO₂, BE e HCO₃⁻ - em equipamento para gasometria de microdosagem (BAYER DIAGNOSIS).

4.2.4 Método estatístico

Para a estimativa amostral, considerou-se um poder do estudo de 80% (erro beta de 20%) e um erro alfa (duas caudas) de 5%. Obteve-se um número mínimo de casos de 50, pela função Statcalc do programa EPI-INFO[®] versão 2002. Essa metodologia foi utilizada, pois não existe na literatura outro estudo semelhante.

O programa MINITAB Inc[®], versão 11.12/1996, foi utilizado para a criação do banco de dados e análise estatística. A correlação entre o índice cardiofemoral e os parâmetros do perfil gasométrico fetal avaliados (pH, pCO₂, pO₂, BE e HCO₃⁻) foi estimada por regressão linear. O nível de significância foi $p < 0,05$.

Para a determinação do ponto de corte ideal do índice cardiofemoral em relação ao perfil gasométrico fetal, utilizou-se a curva *Receiver Operator Characteristic* (ROC). O nível de significância foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 O grupo de estudo

Nos 68 casos do estudo, correlacionou-se o índice cardiofemoral obtido com os seguintes parâmetros da gasometria fetal (obtida por cordocentese guiada por ultra-sonografia): pH, pO₂, pCO₂, BE e HCO₃⁻.

A análise descritiva do grupo de estudo de acordo com as variáveis índice cardiofemoral, pH, pO₂, pCO₂, excesso de base (BE) e bicarbonato (HCO₃⁻) está exposta na TAB. 11

TABELA 11

Análise descritiva do grupo de estudo de acordo com as variáveis índice cardiofemoral, pH, pO₂, pCO₂, BE e HCO₃⁻

Variáveis	Média	Min · Max	Mediana	Desvio-padrão
DBVE/CF	0,59	0,43 · 0,86	0,58	0,086
pH	7,36	7,1 · 7,49	7,4	0,097
pO₂	37,91	17 · 92	35,4	14,19
pCO₂	34,05	15,8 · 65,7	33	7,51
BE	-4	-19,7 · +23,9	-3,8	5,52
HCO₃⁻	19,44	0,5 · 26	20,35	4,43

5.2 Correlação entre o índice cardiofemoral e o pH no sangue fetal

Por meio do estudo de regressão linear (GRÁF. 8), observou-se correlação inversa entre o índice cardiofemoral e o pH do sangue fetal ($p=0,001$). Dessa forma, à medida que o índice cardiofemoral aumenta, o pH no sangue fetal diminui. A equação da regressão encontrada foi:

$$\text{pH} = 7,63 - 0,438 \text{ DBVE/CF}$$

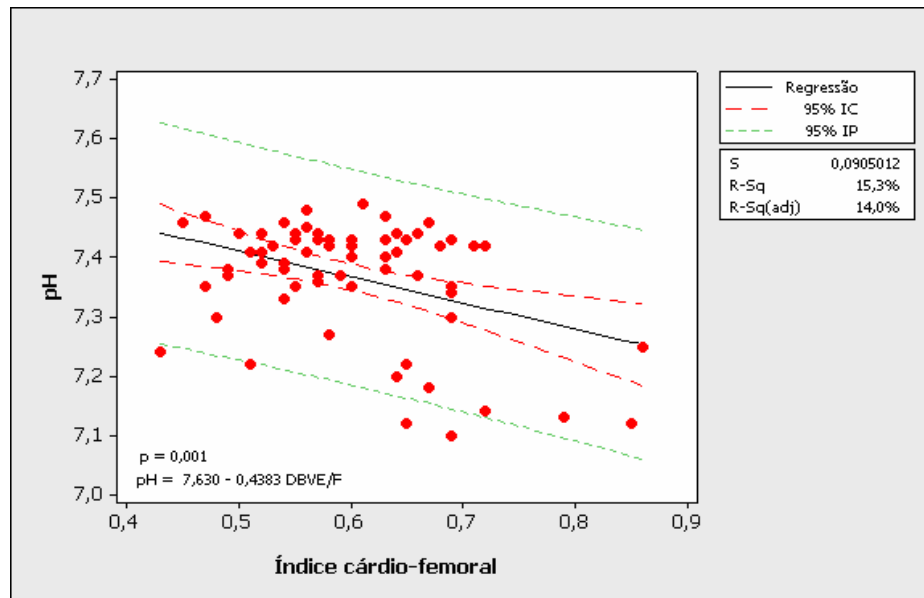


GRÁFICO 8 – Correlação entre o índice cardiofemoral e o pH no sangue fetal.

5.3 Correlação entre o índice cardiofemoral e a pO_2 no sangue fetal

Não houve correlação estatisticamente significativa entre o índice cardiofemoral e a pO_2 no sangue fetal, de acordo com o estudo de regressão linear - $p=0,86$ (GRÁF. 9),

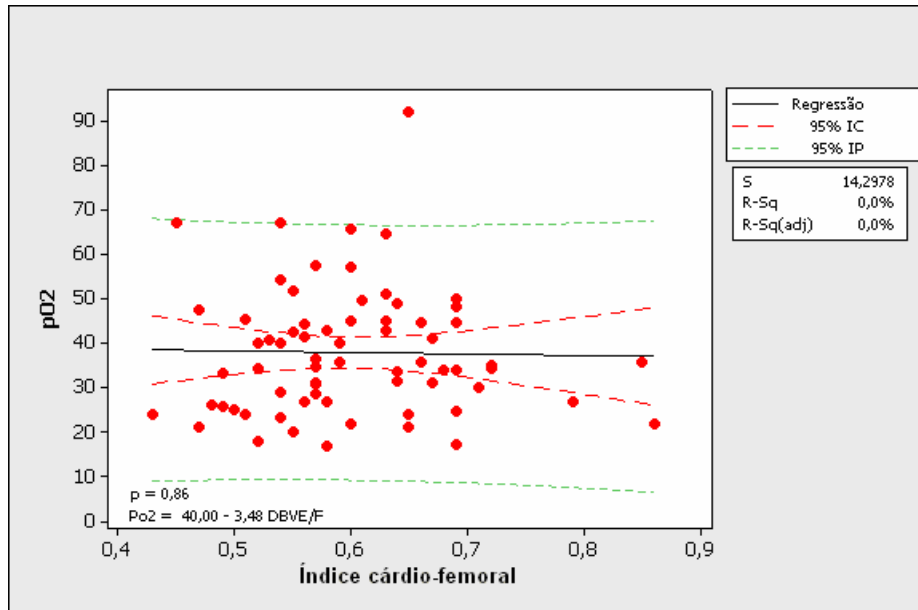


GRÁFICO 9 – Correlação entre o índice cardíofemoral e a pO_2 no sangue fetal.

5.4 Correlação entre o índice cardíofemoral e a pCO_2 no sangue fetal

O estudo de regressão linear (GRÁF. 10) não verificou correlação estatisticamente significativa entre o índice cardíofemoral e a pCO_2 no sangue fetal ($p=0,59$).

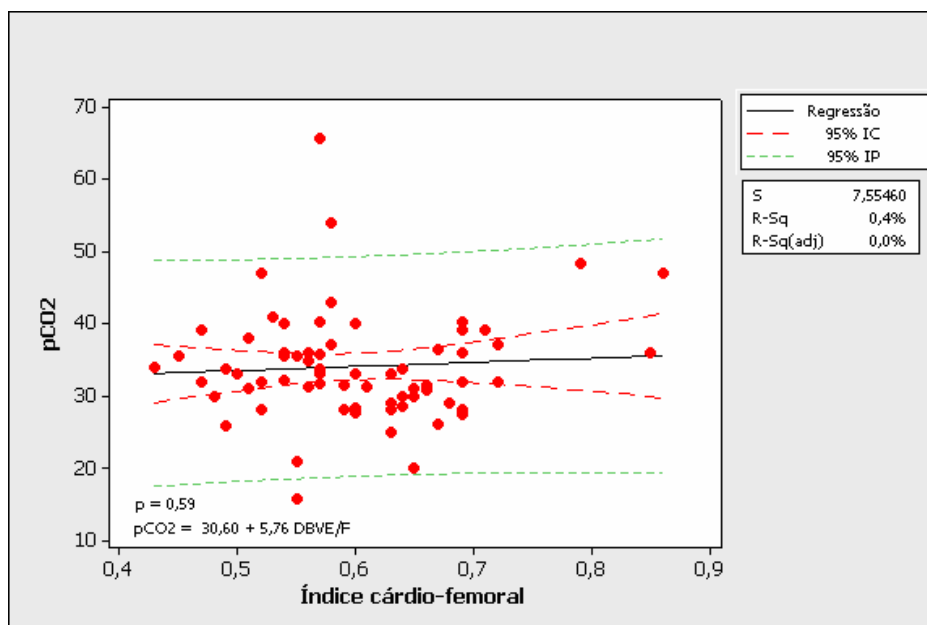


GRÁFICO 10 – Correlação entre o índice cardiofemoral e a pCO₂ no sangue fetal.

5.5 Correlação entre o índice cardiofemoral e o excesso de base no sangue fetal

A partir do estudo de regressão linear (GRAF. 11) constatou-se não haver correlação estatisticamente significativa entre o índice cardiofemoral e o excesso de base no sangue fetal ($p=0,339$).

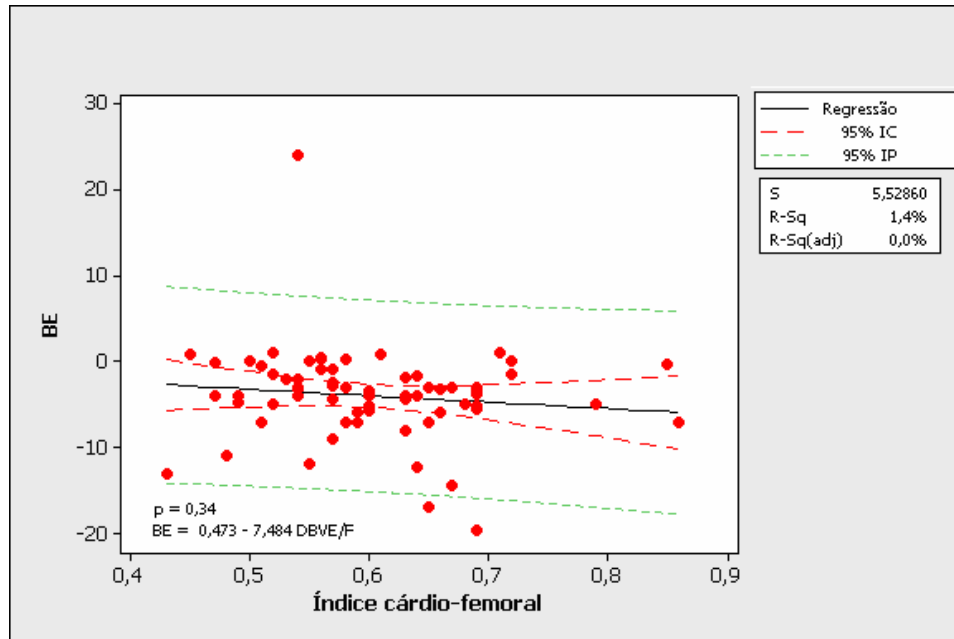


GRÁFICO 11 – Correlação entre o índice cardíofemoral e o excesso de base no sangue fetal.

5.6 Correlação entre o índice cardíofemoral e o HCO_3^- no sangue fetal

O GRÁF. 12 mostra que o estudo de regressão linear não encontrou correlação estatisticamente significativa entre o índice cardíofemoral e o bicarbonato no sangue fetal ($p=0,808$).

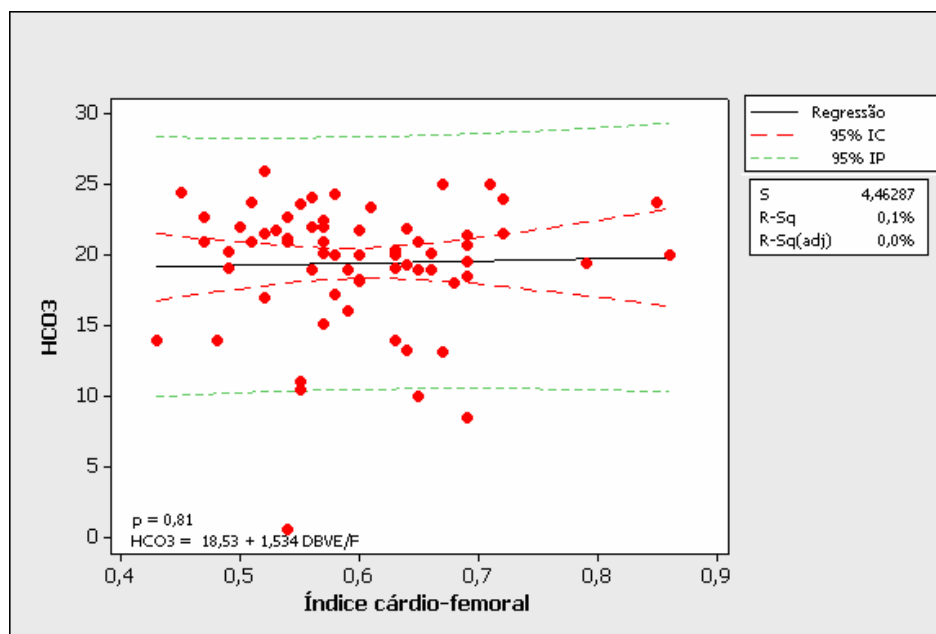


GRÁFICO 12 – Correlação entre o índice cardíofemoral e o bicarbonato no sangue fetal.

5.7 Determinação do ponto de corte ideal do índice cardíofemoral para a predição de acidemia fetal

Considerou-se acidemia fetal a presença de $pH < 7,2$ no sangue fetal obtido por cordocentese. Com o objetivo de avaliar o ponto de corte ideal do índice cardíofemoral com melhor acuidade para a predição de acidemia fetal, utilizou-se a curva ROC (GRAF. 13). A TAB. 12 mostra os valores de sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte desse índice.

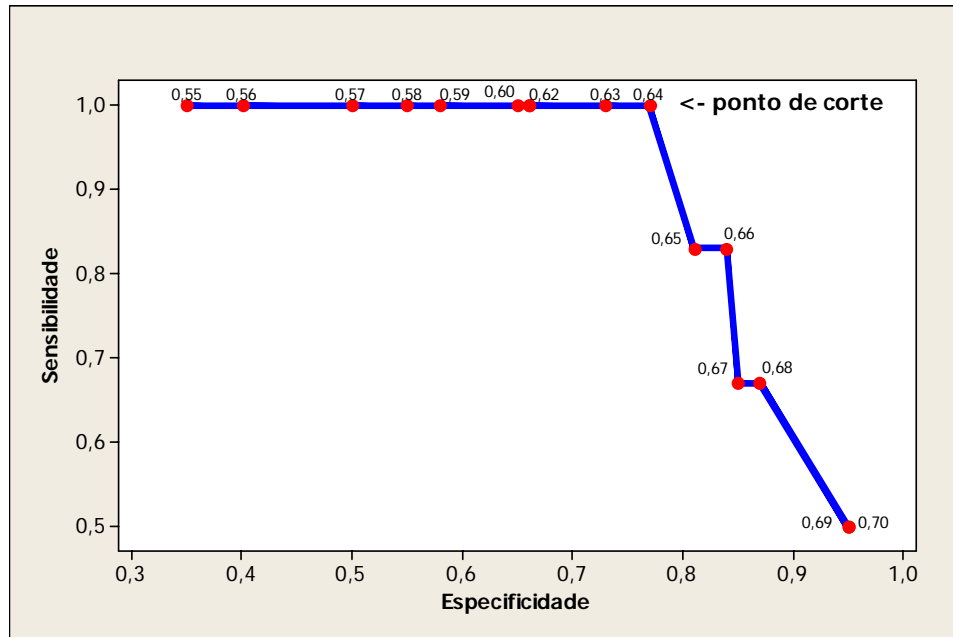


GRÁFICO 13 – Curva ROC para determinação do ponto de corte ideal do índice cardiofemoral para predição da acidemia fetal.

TABELA 12

Avaliação da sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte do índice cardiofemoral para a predição da acidemia fetal no grupo de estudo

Índice cardiofemoral (ponto de corte)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
0,55	100,00%	35,00%
0,56	100,00%	40,00%
0,57	100,00%	50,00%
0,58	100,00%	55,00%
0,59	100,00%	58,00%
0,60	100,00%	65,00%
0,61	100,00%	66,00%
0,62	100,00%	66,00%
0,63	100,00%	73,00%
0,64	100,00%	77,00%
0,65	83,00%	81,00%

0,66	83,00%	84,00%
0,67	67,00%	85,00%
0,68	67,00%	87,00%
0,69	50,00%	95,00%
0,70	50,00%	95,00%

O valor 0,64 foi considerado o melhor ponto de corte para o índice em estudo, com sensibilidade de 100% e especificidade de 77% .

A TAB. 13 mostra a comparação entre o índice cardiofemoral e a acidemia fetal no grupo de estudo, considerando-se como ponto de corte do índice cardiofemoral o valor 0,64. Foram considerados em acidemia os fetos com pH < 7,2.

TABELA 13

Comparação entre o índice cardiofemoral e a acidemia fetal no grupo de estudo, considerando como ponto de corte do índice o valor 0,64

Índice cardiofemoral	pH < 7,2	pH ≥ 7,2	TOTAL
≥0,64	6	14	20
<0,64	0	48	48
TOTAL	6	62	68

P = 0,0003

Pela análise estatística dos dados da TAB. 13 obtiveram-se:

- Sensibilidade = 100%.
- Especificidade = 77%.

- Valor preditivo positivo = 30%.
- Valor preditivo negativo = 100%.
- Porcentagem de falso-positivo = 70%.
- Porcentagem de falso-negativo = 0%.
- Acurácia = 79,4%.

6 COMENTÁRIOS

A doença hemolítica perinatal é uma das doenças perinatais mais graves, com altos índices de morbimortalidade. O estudo da isoimunização materno-fetal passou por várias etapas evolutivas, desde um grande período da história da Medicina no qual a doença era identificada, mas nada se conhecia sobre a sua etiologia, propedêutica e tratamento, conforme consta nos relatos de Louise Bourgeou no século XVII, até a descoberta de sua etiologia na década de 40, com a introdução do estudo espectrofotométrico do líquido amniótico e o início das transfusões intra-uterinas na década de 50 e o desenvolvimento da profilaxia com o emprego de imunoglobulina anti-Rh na década de 60.

Desde então, vários estudos foram desenvolvidos com o intuito de se conhecer a fisiopatologia da doença, diagnosticá-la por métodos não invasivos e aprimorar aspectos relacionados à terapia intra-útero, com o objetivo final de reduzir a sua morbimortalidade. O Centro de Medicina Fetal da UFMG, sob a coordenação do Professor Antônio Carlos Vieira Cabral, tem se dedicado exaustivamente ao estudo dessa doença há cerca de 15 anos.

Apesar da disponibilidade da imunoglobulina anti-Rh para a profilaxia da isoimunização materna, essa doença ainda se apresenta com taxas acima do esperado (CABRAL *et al.*, 2005). Esse fato pode ser vivenciado em nosso serviço pelo número de gestantes isoimunizadas que nos são referenciadas para atendimento pré-natal. Anualmente, são acompanhados cerca de 40 fetos de gestantes isoimunizadas. Cerca de 60% deles necessitam de tratamento intra-útero. Na presente casuística, cerca de 30% dos fetos já chegaram hidrópicos ao nosso pré-natal, o que pode ser explicado por

isoimunização materno-fetal grave, mas também reflete o fato de que muitas pacientes nos foram referenciadas tardiamente.

Em todos os estudos desenvolvidos até o momento em nosso serviço, observa-se que a principal causa de sensibilização é a falta do uso da imunoglobulina anti-Rh, cuja falha, em casos de hemorragia feto-materna volumosa, e a inexistência de profilaxia para antígenos atípicos também se responsabilizam por novos casos de isoimunização materno-fetal (NISHIE *et al*, 2003).

Com o avanço da terapia intra-útero no seguimento de gestações complicadas por isoimunização, a sobrevida perinatal aumentou de 57% na década de 60 para aproximadamente 88% nos dias atuais (MANNING, 2000).

A isoimunização materno-fetal se agrava e se instala mais precocemente em gestações subseqüentes. Dessa forma, o passado obstétrico dessas pacientes e seus neonatos prévios são de suma importância (CABRAL, 2002). A determinação dos anticorpos por meio do painel de hemácias bem como a sua quantificação pelo teste de coombs indireto fazem parte da investigação diagnóstica, embora se saiba que a relação entre os títulos de anticorpos maternos e a gravidade da doença fetal não é exata, tendo sido descrito doença fetal até mesmo letal com titulação de anticorpos relativamente baixa (MANNING, 2000).

Durante várias décadas, o diagnóstico da anemia fetal em gestações complicadas por isoimunização tinha como alicerce a utilização de métodos

invasivos. Impossível não destacar a importância dos estudos espectrofotométricos do líquido amniótico para a determinação do grau de anemia fetal (LILEY, 1961), assim como salientar a importância histórica da cordocentese, que constitui padrão-ouro para o diagnóstico da anemia fetal, permitindo acesso direto ao sangue fetal (NICOLAIDES *et al.*, 1986). Entretanto, esses métodos invasivos agravam a sensibilização e apresentam risco de complicações. Estima-se taxa de complicações de 0,5% após a amniocentese e de 1 a 2% após a cordocentese (CABRAL, 2005).

Com o objetivo de minimizar complicações inerentes à propedêutica invasiva no acompanhamento de gestações complicadas por isoimunização, vários cientistas se dedicaram ao estudo de métodos não invasivos, conforme se pode constatar nesta revisão de literatura. O Centro de Medicina Fetal da UFMG tem se empenhado mormente nesse sentido. Nessa linha de pesquisa do CEMEFE, destacam-se estudos com a utilização de cardiotocografia (LIMA, 1986; MELO, 2000), ultra-sonografia (BARCELOS, 2003; CABRAL *et al.*, 1988), ecocardiografia (RODRIGUES, 2002) e dopplerfluxometria (LOPES, 2001; TAVEIRA, 2001). Em 2003, Melo propôs um escore para a predição da anemia fetal através de métodos não invasivos, que revolucionou o acompanhamento de gestações complicadas por isoimunização, na medida em que dispensa a realização de métodos invasivos para o diagnóstico de anemia em proporção considerável de fetos, reduzindo-se as taxas de complicações. O protocolo atual de isoimunização materno-fetal do Centro de Medicina Fetal da UFMG utiliza esse escore.

Após o desenvolvimento do escore proposto por Melo, o Centro de Medicina Fetal da UFMG tem se dedicado ao estudo do perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização.

Na presença de anemia fetal, a queda nos níveis de hemoglobina causa aumento dos íons de hidrogênio e diminuição das bases livres, provocando acidemia fetal (BERG; MOCZKO; STRYER, 2002). Outro aspecto relevante refere-se à capacidade do feto de tolerar níveis baixos de oxigenação intra-útero, utilizando metabolismo anaeróbio, fato que, em última análise, pode agravar a acidemia (NICOLAIDES, 1989).

A acidemia fetal grave compromete o processo mitótico e o amadurecimento histológico do encéfalo fetal, podendo acarretar comprometimento neurológico futuro (GRAB et al, 1999).

O grau de acidemia que um feto apresenta antes de exibir qualquer comportamento que possa ser reconhecido por método não invasivo, como o perfil biofísico fetal, é desconhecido (GRABB *et al.*, 1999).

Silva (2005) desenvolveu estudo - no Centro de Medicina Fetal da UFMG - que correlacionou a anemia fetal com o perfil gasométrico fetal, concluindo que, à medida que a anemia se agrava, ocorre queda do pH fetal.

O índice cardiofemoral (DBVE/CF) é método não invasivo capaz de predizer anemia fetal com acurácia de 82,31%. O valor 0,6 foi considerado o melhor ponto de corte, com sensibilidade de 80,85% e especificidade de 83,13%. Dessa forma, fetos de gestantes isoimunizadas que apresentam índice

cardiofemoral acima de 0,6 devem apresentar anemia fetal moderada a grave (BARCELOS, 2003).

O perfil gasométrico fetal pode ser alterado por doenças maternas que, por sua vez, podem cursar com acidose metabólica, tais como hipertensão arterial sistêmica, pré-eclâmpsia, nefropatias, diabetes *mellitus* (THORP; RUSHING, 1999). No delineamento do presente estudo, gestantes isoimunizadas com essas doenças foram excluídas.

Fetos submetidos à transfusão intra-uterina podem ter apresentado intensa acidemia antes de serem tratados e, embora com perfil gasométrico normal pós-transfusão e nascimento em boas condições de oxigenação, já podem ter tido lesão encefálica durante o período em que ficaram expostos ao quadro acidêmico (SOOTHILL *et al.*, 1995). Dessa forma, foram excluídos deste estudo os fetos previamente transfundidos.

O perfil gasométrico fetal também depende da população estudada. Assim, optou-se por utilizar os valores de normalidade para a gasometria de sangue cordão umbilical propostos por Riley e Johnson (1993), por se tratar do maior estudo na literatura que avaliou todos os parâmetros gasométricos, composto de 3.522 fetos em várias idades gestacionais. Nesse mesmo estudo, os autores definem acidemia fetal com valor de $\text{pH} < 7,2$.

A presente investigação de gestações complicadas por isoimunização mostrou, após a avaliação dos 68 casos, correlação inversa significativa entre o índice cardiofemoral e o pH no sangue fetal. Dessa forma, à medida que o índice

aumenta, o pH no sangue fetal diminui. Contudo não encontrou correlação entre o índice cardiofemoral e os seguintes parâmetros gasométricos isoladamente: pO_2 , pCO_2 , excesso de base e bicarbonato. A análise estatística, entretanto, verificou correlação entre esses parâmetros entre si. Esse fato valida a confiabilidade das amostras.

O fato de não se ter encontrado correlação entre o índice cardiofemoral e cada parâmetro gasométrico isoladamente pode ser explicado pelo fato de o pH ser o resultado final desses parâmetros. Portanto, um feto pode apresentar determinados parâmetros normais ou pouco alterados devido a mecanismos adaptativos compensatórios.

A presença de correlação inversa estatisticamente significativa entre o índice cardiofemoral e o pH permitiu que se tentasse alcançar o segundo objetivo desta casuística em relação a esse parâmetro. Para tal, definindo-se acidemia fetal como $pH < 7,2$ e utilizando-se uma curva ROC, obteve-se como ponto de corte ideal do índice cardiofemoral para correlação com acidemia fetal o valor de 0,64, com sensibilidade de 100% , especificidade de 77% e acurácia de 79,4% ($p < 0,0003$).

O valor preditivo positivo encontrado neste estudo foi baixo (30%), resultando em alta taxa de falso-positivo (70%). Pode-se explicar o baixo valor encontrado, por meio de conceitos estatísticos. Sabe-se que o valor preditivo positivo de um teste é influenciado pela prevalência da doença em questão. Neste trabalho, apenas seis fetos encontravam-se acidêmicos ($pH < 7,2$) e, por conseguinte, a despeito da alta sensibilidade encontrada, não se pode

concluir que o índice cardiofemoral maior ou igual a 0,64 pode prever a acidemia. Contudo, a alta especificidade e o alto valor preditivo negativo encontrados (100%) permitem que se utilize o ponto de corte 0,64 para rastreamento de fetos com risco de acidemia: fetos com índice cardiofemoral menor que 0,64 não apresentam risco de acidemia; com esse índice maior ou igual a 0,64 encontram-se sob risco de acidemia.

Limitações da medida do índice cardiofemoral incluem a qualidade do aparelho de ultra-sonografia, posicionamento fetal, obesidade materna, movimentação fetal excessiva e a experiência do examinador. Todavia, todos os exames foram realizados por um único examinador, devidamente capacitado, em aparelho de ultra-sonografia com alta resolução de imagem, permitindo a realização das medidas com muita precisão.

Os resultados sugerem que novos estudos, com um número maior de fetos acidêmicos, talvez possam revelar valores do índice cardiofemoral com valor preditivo positivo mais alto para acidemia fetal.

Novas pesquisas que correlacionem outros parâmetros não invasivos com o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização podem mostrar-se elucidativos. Algumas delas já estão sendo desenvolvidas em nosso serviço.

Ressalta-se a importância de estudarmos a acidemia fetal em gestações complicadas por isoimunização pelo risco de lesão encefálica secundária a esse distúrbio ácido-básico (GRAB *et al.*, 1999).

Ensaio correlacionando outros métodos não invasivos com o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização são imprescindíveis para que se possa compreender melhor o comportamento gasométrico de fetos anêmicos. Estudos prospectivos que avaliem o desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal também são de extrema importância para que se entenda o real impacto clínico de nossos resultados.

Finalizando e parafraseando Cruikshank, "todos os métodos são úteis quando temperados com um bom julgamento obstétrico e amadurecidos pela experiência clínica". A expectativa é de que o presente trabalho justifique a continuidade das pesquisas envolvendo a investigação do perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização.

7 CONCLUSÃO

Esse estudo permitiu a formulação das seguintes conclusões:

- Existe correlação linear inversa estatisticamente significativa entre o índice cárdio-femoral e o pH no sangue fetal: à medida que o índice cárdio-femoral aumenta, refletindo a piora do processo anêmico, ocorre acidemia fetal;
- O índice cárdio-femoral não apresentou correlação linear com os demais parâmetros do perfil gasométrico (pO₂, pCO₂, excesso de base e bicarbonato) isoladamente;
- O ponto de corte ideal do índice cárdio-femoral para o rastreamento de acidemia foi o valor 0,64: fetos com índice cárdio-femoral maior ou igual que 0,64 apresentam risco de acidemia; fetos com índice cárdio-femoral menor que 0,64 não apresentam acidemia.

REFERÊNCIAS

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., 2000.

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

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

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

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.; POLLACK, J.M. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 66, p. 749-754, 1984.

BOWMAN, J.M.; POLLACK, J.M.; PENSTON, L.E. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. **Vox Sanguinis**, Oxford, v. 51, p. 117-121, 1986.

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

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

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

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

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

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.

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**. 12. ed. Belo Horizonte: Medsi, 1999. cap. 33, p. 437-456.

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 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.

DELLE, C.L. et al. Prediction of fetal anaemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, v. 18, n. 3, p. 232-236, Sep., 2001.

DETTI, L. et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 185, n. 5, p. 1048-1051, Nov., 2002a.

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., 2002b.

DETTI, L. *et al.* Noninvasive diagnosis of fetal anemia. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, Philadelphia, v. 46, n. 4, p. 923-930, Dec., 2003.

DIAMOND, L.K.; BLACKFAN, K.D.; BATY, J.M. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 1, p. 269, 1932.

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

DONALD, I. Clinical applications of ultrasonic techniques in obstetrical and gynaecological diagnosis. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford; .69:1036, 1962.

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.

FITZGERALD DE, DRUMM JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Oxford; v. 2, p. 1450-1451, 1977.

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.

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

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.

GANONG, E.F. **Fisiologia Médica**. 15ed. 559p. Cap.35, R.J. Editora Prentice-Hall do Brasil LTDA, 1993.

GRAB, D. *et al.* Treatment of fetal arthroblastosis by intra-vascular transfusions: outcome at 6 years. Washington D.: **Obstetrics and Gynecology**, 93(2): 165-168, Feb., 1999.

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.

HARMAN, C. Ultra-sonografia na conduta para gravidez aloimunizada. In: FLEISCHER, A.C.; MANNING, F.A.; JEANTY, P.; ROMERO, R. **Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia- Princípios e Prática**. 5. ed. Belo Horizonte: Revinter; 2000. cap. 28, p. 583-609.

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

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

HECHER, K. et al. Fetal Venous, Arterial, and Intracardiac Blood Flows in Red Blood Cell Isoimmunization. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 85, n. 1, p. 122-8, Jan.,1995.

HUIKESHOVEN, F.J.; et al. A comparison of sheep and human fetal oxygen delivery systems with use of a mathematical model. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 151, n. 4, p. 449-455, Feb., 1985.

KANZAKI, T.; CHIBA, Y. Evaluation of the preload condition of the fetus by inferior vena caval blood flow pattern. **Fetal Diagnosis and Therapy**, Switzerland v. 5, n. 3-4, p. 168-174, 1990.

KIRKINEN, P; JOUPPILA, P. Umbilical vein blood flow in rhesus-isoimmunization. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, 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.

KISERUD T. et al. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, v.1; n. 4, p. 109-14, Mar., 1994.

LANDSTEINER, K.; WEINER, A.S. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. **Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine**, Malden, v. 43, p. 223, 1940.

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

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

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

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

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, cap. 8, p. 395-445, 2000.

MANSEAU, P. *et al.* Le rythme cardiaque foetal "sinusoidal". Los Angeles: **J Gynecol Obstet Biol Reprod**, v.1, p.343-352, 1972.

MARI, G. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **The New England Journal of Medicine**, Boston, 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.

MARTIN, R.W.; McCOLGIN, S.G. Avaliação do estado ácido-básico fetal e neonatal. *In*: **Clínicas obstétricas e ginecológicas da América do Norte** v.1; Interlivros: p.223-231, 1990.

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

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

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

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

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

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

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

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

NICOLAIDES, K.H.; 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., 1989.

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

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

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

OPEKES, 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.

OPEKES, 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.

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.

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.* Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. **Early Hum Dev**, v. 39, n. 1, p. 15-26, Sep., 1994.

RIZZO, G., ARDUINI D, ROMANINI C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 166, n. 4, p. 1271-1280, Apr ., 1992.

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.

RODECK, C.H.; DANTOLAYA, J.; NICOLINI, U. The fetus with immune hydrops. *In*: HARRISON, M.r.; GOLBUS, m.S.; filly, R.a. **The unborn patient: Prenatal diagnosis and treatment.** Philadelphia: Saunders, c.24, p.215-227, 1991.

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

ROTMENSCH, S. *et al.* Monitoring of intravascular fetal transfusions with doppler velocimetry. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 167, n. 5, p. 1314-1316, Nov., 1992.

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

SCHEIER, M. *et al.* Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.** London: vol. 23, n. 5, p. 432-436, May, 2004.

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.

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.

SOOTHILL, P.W. *et al.* Fetal Oxygenation at cordocentesis, maternal smoking and childhood neurodevelopment. Limerick: **Eur J Obstet Gynecol And Reprod Biol**, v.59, n.1, p.21-24, Mar., 1995.

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**. 2001a. 108f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

TAVEIRA, M.R. *et al.* Avaliação da Velocidade Média na Aorta Torácica Descendente em Fetos com Anemia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.23, n.10, p. 653-657, Nov/dic., 2001b.

THORP, J.A; RUSHING, R.S. Umbilical cord blood gas analysis. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**. Kansas City, Missouri, v.26, n.4, p.695-709.,Dec., 1999.

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.

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.

WHITECAR, P.W; MOISE, 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 Gynaecology**, Oxford, v.88,n.12, p.1241-1245, Dec.,1981.

ZIMMERMANN, R *et al.* Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red

cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention- to-treat.
British Journal of Obstetrics and Gynaecology, Oxford, v. 109, n. 12, p.
746-752, Dec., 2002.

APÊNDICES E ANEXO

APÊNDICE A



CEMEFE – HC/UFMG

Consentimento Pós-Informado

- 1) Durante a gestação de pacientes Rh negativo que possuam exame de coombs indireto positivo e cujo feto seja Rh positivo, pode ocorrer desenvolvimento de anemia fetal que, caso não seja diagnosticada e tratada a tempo, provoca graus variados de acometimento do feto, culminando com a sua morte.
- 2) O acompanhamento pré-natal a essas 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 apresentam riscos, apesar de pequenos (0,5 a 1,0% e 1,0 a 2,0%, respectivamente), de complicações materno-fetais como infecção, trabalho de parto prematuro, ruptura de membranas amnióticas, entre outras.
- 4) Diversos estudos têm sido feitos com o objetivo de se entender o comportamento do feto anêmico para se diagnosticar a anemia de maneira não invasiva (sem necessidade de obtenção de material como líquido amniótico ou sangue).
- 5) O ultra-som é um exame não invasivo que permite estudar a morfologia do feto sem causar danos maternos ou fetais. O doppler estudará a velocidade de circulação do sangue no feto.

6) Com esse objetivo, o CEMEFE-HC/UFMG está realizando estudos utilizando o ultra-som para tentar conhecer as alterações que ocorrem nos fetos com anemia.

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

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

APÊNDICE B



CEMEFE-HC/UFMG Protocolo de acompanhamento de Gestações Isoimunizadas

- 1) Anamnese para avaliação do passado obstétrico, forma de sensibilização, uso da imunoglobulina antiD, grupo sanguíneo ABO e Rh materno e paterno.

- 2) Exame físico habitual.

- 3) Coombs indireto quantitativo.

- 4) Painel de hemácias para determinação do tipo de anticorpo responsável pelo estado de isoimunização materna.

- 5) Na presença de história pregressa sugestiva de comprometimento fetal e neonatal leve/ausente e/ou título de coombs indireto menor ou igual a 1:8, realizou-se seguimento periódico (quinzenal ou mensal) com a dosagem dos anticorpos e realização de ultra-som, cardiotocografia e dopplerfluxometria até o termo (na ausência de intercorrências materno-fetais).

6) Nas gestações entre 20 e 34 semanas, na presença de passado obstétrico desfavorável (fetos hidróticos ou natimortos e recém-nascidos com exsanguíneo-transfusão) e/ou título de coombs indireto maior que 1:8 e/ou alterações no ultra-som, cardiotocografia e dopplerfluxometria, indicou-se a amniocentese para estudo do líquido amniótico no espectrofotômetro.

7) Quando o resultado da amniocentese situava-se nas zonas 2A, 1B ou 1A (curva de Liley modificada por Robertson), devido ao maior risco de anemia fetal indicava-se a cordocentese para avaliação da hemoglobina fetal e da necessidade de transfusão intra-útero.

8) Acima de 34 semanas, se fosse constatado risco importante de anemia fetal, indicava-se a interrupção da gravidez.

APÊNDICE C

BANCO DE DADOS



Caso	Causa de Senb	Idade mãe	G	P	A	Gs/Rh mãe	Painel Hem	Coombs ind	IG	DBVE	Fêmur	DBVE/F	DBVE/F<0,6	Hidropsia	Hb pré	pH	Po2	pCO2	BE	HCO3
1	S/IG pós-parto	23	5	4	0	O-neg	ANTI-D	1/256	28	3,30	4,8	0,69	N	N	4,50	7,35	34	35,9	-5,5	19,6
2	S/IG pós-parto	35	6	3	2	O-neg	ANTI-D	1/32	25	2,00	4,4	0,45	S	N	12,90	7,46	67	35,4	0,9	24,5
3	S/IG pós-parto	35	6	3	2	O-neg	ANTI-D	1/256	29	3,00	5,3	0,57	S	N	15,70	7,37	28,6	35,7	-4,3	20,2
4	S/IG pós-parto	35	6	3	2	O-neg	ANTI-D	1/256	27	3,10	5,8	0,53	S	N	15,70	7,42	40,9	40,9	-2	21,8
5	S/IG pós-parto	41	3	3	0	A-neg	ANTI-D	1/64	24	3,30	6,0	0,54	S	N	14,40	7,39	40,00	35,50	-3,2	21,20
6	S/IG pós-parto	28	7	6	0	A-neg	ANTI-D	1/32	31	4,40	5,2	0,85	N	S	6,50	7,12	35,8	36	-0,3	23,8
7	S/IG pós-parto	28	7	6	0	A-neg	ANTI-D	1/32	31	4,00	5,5	0,72	N	S	6,50	7,14	34,4	31,9	-1,5	21,5
8	S/IG pós-parto	26	5	2	2	A-neg	ANTI-D	1/256	29	2,80	5,1	0,65	N	N	10,70	7,43	92	30	-3	19
9	S/IG pós-parto	26	5	2	2	A-neg	ANTI-D	1/256	30	3,57	5,7	0,63	N	N	10,50	7,38	43	25	-8	14
10	S/IG pós-parto	28	1	0	0	A-neg	ANTI-D E ANTI-C	1/1289	31	2,50	4,4	0,57	S	N	13,90	7,36	34,7	65,7	-9,1	15,1
11	S/IG pós-parto	28	1	0	0	A-neg	ANTI-D E ANTI-C	1/64	29	2,12	3,9	0,54	S	N	12,10	7,38	23,3	39,9	-2,1	22,7
12	S/IG pós-parto	23	3	2	0	A-neg	ANTI-D	1/64	26	2,86	4,76	0,60	N	N	7,10	7,43	65,9	27,6	-5,2	18,3
13	S/IG pós-parto	20	2	1	0	A-neg	ANTI-D-c	1/512	32	2,80	4,9	0,57	S	S	10,70	7,44	57,4	31,6	-2,5	21
14	S/IG pós-parto	20	2	1	0	A-neg	ANTI-D-c	1/512	30	3,00	5,3	0,57	S	S	13,20	7,36	30,6	40,2	-2,8	21
15	S/IG pós-parto	32	3	2	0	A-neg	ANTI-D-c	1/64	26	2,70	5,4	0,49	S	N	10,70	7,37	33,40	33,60	-4,8	19,10
16	S/IG pós-parto	28	3	2	0	O-neg	Anti-D E Anti-C	1/4096	27	3,01	5,07	0,63	N	N	9,80	7,43	64,70	29,00	-4,30	19,10
17	Transf. Incompatível	20	3	2	0	O-neg	ANTI-D-C-FyA	1/4096	28	2,20	3,2	0,69	N	S	8,60	7,1	44,5	28	-19,7	8,5
18	Transf. Incompatível	19	2	0	1	O-neg	ANTI-D-C-FyA	1/4096	32	2,8	5,8	0,64	N	S	5,8	7,2	33,5	29,9	-12,3	13,2
19	S/IG pós-parto	28	3	2	0	O-neg	ANTI-D	1/512	29	3,40	6,0	0,57	S	N	11,60	7,43	31	33	-1	22
20	S/IG pós-parto	28	5	4	0	O-neg	ANTI-D	1/32	33	2,48	5,8	0,43	S	S	10,00	7,24	24	34	-13	14
21	S/IG pós-parto	26	5	4	0	O-neg	ANTI-D	1/64	32	2,20	4,7	0,47	S	N	11,90	7,47	47,6	32	-0,2	22,7
22	S/IG pós-parto	26	5	4	0	O-neg	ANTI-D	1/128	31	3,09	5,6	0,55	S	N	15,70	7,43	51,9	15,8	-12	10,4
23	S/IG Pós-parto	21	2	1	0	O-neg	ANTI-D	1/64	31	3,00	6,2	0,48	S	N	10,20	7,3	26	30	-11	14
24	Transf. Incompatível	27	1	0	0	O-neg	ANTI-D	1/256	25	3,03	5,1	0,69	N	N	6,40	7,3	17,3	39,1	-3,7	21,4
25	S/IG pós-parto	26	6	4	1	A-neg	ANTI-D-c	1/64	26	2,76	5,4	0,51	S	N	15,50	7,22	24	31	-7	21
26	S/IG pós-parto	26	6	4	1	A-neg	ANTI-D-c	1/64	29	3,00	5,6	0,54	S	N	11,10	7,33	29	40	-4	21
27	S/IG pós-parto	26	6	4	1	A-neg	ANTI-D-c	1/64	26	2,80	6,0	0,47	S	N	11,00	7,35	21	39	-4	21
28	S/IG pós-parto	37	4	2	1	O-neg	ANTI-D	1/256	28	4,10	6,3	0,65	N	S	6,7	7,22	24	31	-7	21
29	S/IG pós-parto	25	6	5	0	A-neg	ANTI-D	1/128	31	2,54	4,6	0,55	S	N	12,00	7,35	20	21	-12	11
30	S/IG pós-parto	31	2	1	0	A-neg	ANTI-D	1/1024	31	3,40	5,1	0,71	N	N	11,20	7,42	30	39	1	25
31	S/IG pós-parto	31	2	1	0	A-neg	ANTI-D	1/1024	26	3,30	5,5	0,60	N	N	11,60	7,4	45	33	-4	20
32	S/IG pós-parto	31	2	1	0	A-neg	ANTI-D	1/1024	28	3,40	6,0	0,67	N	N	11,00	7,46	41	26	-3	25

33	S/IG pós-parto	31	2	1	0	A-neg	ANTI-D	1/1024	29	3,30	4,6	0,72	N	S	11,00	7,42	35	37	0	24
34	S/ IG pós parto	26	3	2	1	AB-neg	ANTI-D	1/512	26	2,90	4,2	0,69	N	S	11,20	7,43	48,3	27,5	-5,1	18,5
35	S/IG pós-parto	28	4	3	0	O-neg	ANTI-D	1/256	27	3,30	5,9	0,56	S	S	14,00	7,48	41,6	31,3	0,3	19
36	S/IG pós-parto	25	5	3	1	O-neg	ANTI-D-c	1/16	29	2,90	5,0	0,63	N	N	9,80	7,4	45	33	-4	20
37	S/IG pós-parto	25	2	1	0	O-neg	anti- D	1/4	31	3,2	5,4	0,69	N	N	11,10	7,34	24,60	40,30	-3,9	21,40
38	S/IG pós-parto	35	8	6	1	B-neg	ANTI-D	1/256	28	3,17	6,2	0,51	S	N	11,60	7,41	45,3	38	-0,5	23,8
39	S/IG pós-parto	35	8	6	1	B-neg	ANTI-D	1/1024	31	3,60	6,2	0,58	S	N	11,80	7,43	42,9	37,1	0,3	24,4
40	S/IG pós-parto	19	2	0	1	O-neg	ANTI-D	1/64	27	3,20	6,2	0,52	S	N	14,00	7,39	18	47	1	26
41	Transf. Incompatível	28	3	2	0	O-neg	ANTI-D	1/128	30	2,67	4,8	0,56	S	N	12,90	7,45	44,3	34,9	0,5	24,1
42	Transf. Incompatível	28	3	2	0	O-neg	ANTI-D	1/128	29	2,73	5,0	0,55	S	N	15,00	7,44	42,6	35,5	0,1	23,7
43	S/IG pós-parto	22	3	2	0	B-neg	ANTI-D	1/256	31	3,50	5,4	0,65	N	N	9,60	7,12	21	20	-17	10
44	S/IG pós-parto	24	4	3	0	O-neg	ANTI-D	1/128	25	3,10	5,2	0,60	N	S	7,00	7,42	57,2	28,4	-5,8	18,2
45	S/IG pós-parto	27	3	2	0	B-neg	ANTI-D	1/256	31	3,40	6,5	0,52	S	N	13,50	7,44	34,4	31,9	-1,5	21,5
46	S/IG pós-parto	30	4	3	0	A-neg	anti-D	1/256	26	3,40	5,3	0,64	N	N	7,70	7,44	48,8	28,5	-4,1	19,3
47	Transf. Incompatível	28	1	0	0	B-pos	ANTI-C-Fya-M-S-Kell-Skb	1/128	27	2,30	4,6	0,50	S	N	12,20	7,44	25	33	0	22
48	Transf. Incompatível	28	1	0	0	B-pos	ANTI-C-Fya-M-S-Kell-Skb	1/32	31	3,00	5,6	0,54	S	N	15,00	7,38	67	36	-3	21
49	S/IG pós-parto	37	3	2	1	O-neg	ANTI-D E ANTI-C	1/128	27	3,60	6,3	0,57	S	N	13,90	7,44	36,5	33,6	-1	22,5
50	S/IG pós-parto	35	8	5	2	A- neg	Anti-D e Antic Lea e Kell	1/128	26	3,84	5,58	0,69	N	N	5,80	7,43	49,9	32	-3,1	20,7
51	S/IG pós-parto	29	6	5	0	B-neg	ANTI-D	1/1204	32	3,90	6,6	0,59	S	N	13,00	7,37	35,80	31,50	-5,9	19,00
52	S/IG pós-parto	30	6	5	0	B-neg	ANTI-D	1/1204	33	3,60	6,1	0,58	S	N	13,30	7,27	17,00	43,00	-7	17,20
53	S/IG pós-parto	35	8	5	2	A- neg	Anti-D e Antic Lea e Kell	1/128	33	3,90	5,9	0,66	N	S	4,90	7,44	44,5	30,9	-3,3	20,2
54	S/IG pós-parto	40	3	2	0	B-neg	ANTI-D	1/1204	29	3,87	4,9	0,79	N	N	9,00	7,13	26,7	48,4	-4,9	19,4
55	S/IG pós-parto	31	4	3	0	A-neg	ANTI-D-C	1/2048	27	2,90	4,9	0,86	N	N	5,20	7,25	22	47	-7	20
56	Transf. Incompatível	30	3	2	0	O- neg	ANTI-D	1/256	29	3,30	5,4	0,66	N	S	8,80	7,37	35,8	31,5	-5,9	19
57	falha de IG	24	3	2	0	O-neg	ANTI-D	1/64	29	4,30	5,0	0,86	N	N	11,00	7,43	32	30	-3	20
58	falha de IG	24	3	2	0	O-neg	ANTI-D	1/64	31	3,20	5,5	0,58	S	S	13	7,42	27	54	-3	20
59	S/IG pós-parto	24	2	1	0	B neg	anti- D	1/64	27	2,70	4,1	0,64	N	N	10,80	7,41	31,50	33,70	-1,6	21,90
60	S/IG pós-parto	29	4	3	0	A-neg	ANTI-D-C	1/256	30	3,20	6,2	0,52	S	N	11,00	7,41	40	28	-5	17
61	S/IG pós-parto	30	4	2	1	O-neg	ANTI-D-Kell	1/32	27	2,80	4,6	0,61	N	N	11,00	7,49	49,5	31,3	0,8	23,4
62	S/IG pós-parto	30	4	2	1	O-neg	ANTI-D-Kell	1/32	29	2,66	5,0	0,63	N	N	11,00	7,47	51,2	28,2	-1,9	20,4
63	S/IG pós-parto	30	4	2	1	O-neg	ANTI-D-Kell	1/32	32	3,20	5,4	0,59	S	N	11,00	7,37	40	28	-7	16
64	S/ IgG pós- parto	40	3	2	1	A- neg	Anti-D	1/64	34	5,90	6,1	0,60	N	N	6,70	7,35	22	40,1	-3,5	21,8
65	S/IG pós-parto	23	2	1	0	B-neg	ANTI-D	1/512	30	2,20	4,5	0,49	S	N	12,10	7,38	25,9	25,9	-4	20,3
66	S/IG pós-parto	23	4	3	0	A-neg	ANTI-D-e-E	1/32	28	2,80	4,1	0,68	N	S	3,60	7,42	34	29	-5	18
67	S/IG pós-parto	30	4	3	0	O-neg	ANTI-D	1/8192	26	3,29	6,1	0,54	S	S	7,20	7,46	54,2	32,2	23,9	0,5
68	S/IG pós-parto	30	3	2	0	B-neg	ANTI-C E ANTI-D	1/256	26	3,50	5,2	0,67	N	S	6,70	7,18	31,2	36,3	-14,4	13,1