

MARÍLIA ZICKER HANAN<sup>1</sup>  
ANTÔNIO CARLOS VIEIRA CABRAL<sup>2</sup>  
ALAMANDA KFOURY PEREIRA<sup>1</sup>  
HENRIQUE VITOR LEITE<sup>3</sup>  
ZILMA NOGUEIRA REIS<sup>4</sup>

# Correlação entre medidas ultra-sonográficas do coração e o deficit de hemoglobina em fetos de gestantes aloimunizadas

*Correlation between echographic cardiac measurements and hemoglobin deficit in fetus of red cell alloimmunized pregnancies*

## Artigos originais

### Palavras-chave

Coração fetal/ultra-sonografia;  
Cardiomegalia  
Hidropisia fetal/ultra-sonografia  
Isoimunização Rh /complicações  
Ultra-sonografia pré-natal

### Keywords

Fetal heart/ultrasonography  
Cardiomegaly  
Hydrops fetalis /ultrasonography  
Rh isoimmunization /complications  
Ultrasonography, prenatal

### Resumo

**OBJETIVO:** verificar a correlação entre as medidas ultra-sonográficas do coração fetal e o deficit de hemoglobina em fetos de gestantes aloimunizadas. **MÉTODOS:** estudo transversal, no qual foram incluídos 60 fetos de 56 mulheres aloimunizadas, com idade gestacional entre 21 e 35 semanas. Foram realizados 139 procedimentos. Antes da cordocentese para a coleta de sangue fetal, as medidas cardíacas e o comprimento do fêmur (CF) foram avaliadas pela ultra-sonografia. O diâmetro biventricular externo (DBVE) foi obtido no final da diástole, com o cursor modo-M perpendicular ao septo interventricular, nas válvulas atrioventriculares, medindo-se a distância entre as partes externas dos epicárdios. A medida do diâmetro atrioventricular (DAV) foi obtida posicionando-se o mesmo cursor ao longo do septo interventricular, avaliando-se a distância entre a base e o ápice do coração. O CF foi determinado do trocanter maior à metáfise distal. Foi calculada a circunferência cardíaca (CC). Para ajustar as medidas cardíacas à idade gestacional, dividiu-se cada uma dessas medidas pela medida do CF. A concentração de hemoglobina foi determinada por espectrofotometria no sistema Hemocue®. O deficit de hemoglobina foi calculado baseado na curva de normalidade de Nicolaidides. **RESULTADOS:** observaram-se correlações diretas e significativas entre as medidas cardíacas avaliadas e o deficit de hemoglobina. Para a predição das anemias moderada e grave, a sensibilidade e a especificidade encontradas foram, respectivamente, de 71,7 e 66,3% para a razão DBVE e CF; 65,8 e 62,4% para a DAV e CF e 73,7 e 60,4% para a CC e CF. **CONCLUSÕES:** nos fetos de gestantes aloimunizadas, as medidas cardíacas ultra-sonográficas avaliadas correlacionam-se diretamente com o deficit de hemoglobina.

### Abstract

**PURPOSE:** to verify the correlation between ultrasonography heart measures and hemoglobin deficit in fetuses of alloimmunized pregnant women. **METHODS:** a transversal study, including 60 fetuses, with 21 to 35 weeks of gestational age, from 56 isoimmunized pregnant women. A number of 139 procedures were performed. Before cordocentesis for the collection of fetal blood, cardiac measures and femur length (FL) were assessed by ultrasonography. The external biventricular diameter (EBVD) was obtained by measuring the distance between the epicardic external parts at the end of the diastole, with the M-mode cursor perpendicular to the interventricular septum, in the atrioventricular valves. The measure of the atrioventricular diameter (AVD) was obtained by positioning the same cursor along the interventricular septum, evaluating the distance between the heart basis and apex. The FL was determined from the trochanter major to the distal metaphysis. The cardiac circumference (CC) was also calculated. To adjust the cardiac measure to the gestational age, each of these measures were divided by the FL measure. Hemoglobin concentration has been determined by spectrophotometry with the Hemocue® system. Hemoglobin deficit calculation was based in the Nicolaidides's normality curve. **RESULTS:** direct and significant correlations were observed between the cardiac measures evaluated and the hemoglobin deficit. To predict moderate and severe anemia, the sensitivity and specificity found were 71.7 and 66.3% for EBVD and FL, 65.8 and 62.4% for AVD and FL, and 73.7 and 60.4% for CC and FL, respectively. **CONCLUSIONS:** ultrasonography cardiac measures assessed from fetuses of isoimmunized pregnant women correlate directly with hemoglobin deficit.

### Correspondência:

Marília Zicker Hanan  
Rua do Ouro, 1811, apto. 500 – Serra  
CEP 30220-000 – Belo Horizonte/MG  
Fones: (31) 3227-3920/(31) 9982-1777  
Fax: (31) 3287-1005  
E-mail: mzhanan@uai.com.br

### Recebido

6/11/07

### Aceito com modificações

22/5/08

Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>3</sup>Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>4</sup>Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

## Introdução

A doença hemolítica perinatal, secundária à sensibilização materna por antígenos eritrocitários, representa não só a causa principal, mas, sobretudo causa evitável de anemia fetal e neonatal. A partir de 1968, houve considerável e universal diminuição de sua incidência devido à utilização da imunoglobulina antiD. No entanto, esse decréscimo foi bem menos expressivo nos países em desenvolvimento<sup>1,2</sup>. Apesar de preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil para a prevenção da aloimunização nas mulheres susceptíveis, a imunoglobulina antiD ainda não é amplamente utilizada no nosso e em outros países. As deficiências da assistência pré e pós-natal, a clandestinidade dos abortamentos provocados e a falta de autorização para a administração desse medicamento durante a gestação pelo Sistema Único de Saúde, contribuem para os altos índices de prevalência de mulheres Rh negativo sensibilizadas no Brasil. Além disso, a aloimunização causada por outros antígenos diferentes do antígeno D e cuja profilaxia não é ainda disponível, apesar de menos freqüente, ocorre de forma universal e crescente. A causa provável desse fato pode estar associada à ocorrência da maternidade em idades mais avançadas e, conseqüentemente, ao aumento do tempo de exposição das mulheres às transfusões sanguíneas<sup>3,4</sup>.

No acompanhamento às gestantes com aloimunização, é imperioso determinar o grau de anemia fetal com o objetivo de intervir, com o tratamento intra-útero ou com a antecipação do parto. Essa conduta permitirá não só maior sobrevivência perinatal, como também melhoria nas condições de nascimento do feto comprometido.

O método com maior acurácia para o diagnóstico do grau de anemia fetal é a determinação da concentração da hemoglobina e/ou do hematócrito em amostra de sangue do cordão umbilical, coletada por punção guiada pela ultra-sonografia (US)<sup>5</sup>. No entanto, a cordocentese é uma intervenção que envolve riscos para o conceito e só deve ser indicada quando esses riscos são inferiores aos benefícios eventualmente proporcionados pelo procedimento. Atualmente, duas condutas têm sido propostas para o acompanhamento dos fetos com risco de anemia. Alguns propõem o uso primário e liberal da cordocentese para obter a certeza do grau de comprometimento fetal. Outros sugerem o uso de recursos não invasivos, como a US e a dopplerfluxometria (DP), para melhorar a seleção dos casos para o procedimento invasivo, tanto diagnóstico quanto terapêutico<sup>5-7</sup>.

A anemia fetal está associada à diminuição da viscosidade sanguínea e à presença de hipóxia, que produzem aumento da velocidade do sangue. O feto anêmico responde à anemia com elevação do débito cardíaco secundário ao aumento da pré-carga e do volume de ejeção,

e a freqüência cardíaca apresenta pequenos aumentos<sup>8</sup>. O estado de circulação hiperdinâmica é produzido com a finalidade de manter a oxigenação tissular. Com o esgotamento dos mecanismos de adaptação, começa a ocorrer perfusão inadequada dos tecidos, com conseqüente acidose, estado que desencadeia a insuficiência cardíaca<sup>8</sup>. Esse diagnóstico é definido, na vida fetal, por pelo menos quatro tipos de achados, que podem ser encontrados antes do aparecimento da hidropisia e que podem ser rastreados por meio da US e da DP: cardiomegalia, alterações da DP arterial, alterações da DP venosa e alterações da função miocárdica. Os ventrículos (principalmente o direito) são as câmaras que mais contribuem para o débito cardíaco fetal devido ao trabalho realizado com grande volume de sangue e em alta pressão. As câmaras atriais (principalmente a direita) recebem todo o fluxo sanguíneo que retorna ao coração<sup>8</sup> e, tendo em vista essas constatações e a presença no feto de duas circulações em paralelo, lógico seria, então, considerar que o aumento da pressão ventricular diastólica final conduziria à sobrecarga de todas as câmaras cardíacas. Essa situação levaria ao aumento dos ventrículos, dos átrios e de todo o coração como resposta provocada pelo estado anêmico fetal.

O objetivo deste trabalho foi verificar as correlações entre as medidas do diâmetro biventricular externo (DBVE), do diâmetro atrioventricular (DAV) e da circunferência cardíaca (CC) e o *deficit* de hemoglobina (Def Hb) em fetos de gestantes aloimunizadas.

## Métodos

Realizou-se estudo transversal no período de fevereiro de 2000 a abril de 2005. O projeto foi aprovado pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pela Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Parecer nº ETIC 344/04). As gestantes participaram voluntariamente após informações sobre o objetivo, segurança e tipo de procedimento proposto e assinaram o "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido".

Os critérios de inclusão para o estudo foram: gestantes aloimunizadas por antígenos eritrocitários com fetos entre a 20ª e a 35ª semanas de gravidez, com risco de anemia e indicação para cordocentese.

### ■ Critérios de exclusão

Amostras de sangue obtidas por cordocentese, com hemácias com volume corpuscular médio (VCM) menor que 108 fentolitros. Cinquenta e seis mulheres participaram do estudo aloimunizadas por antígenos eritrocitários em 60 gestações únicas.

As gestantes foram caracterizadas de acordo com a idade e com a paridade no momento da inclusão no estudo. Observou-se predomínio de gestantes jovens entre 25 e 29 anos e multíparas, com mais de três gestações. O anticorpo antiD foi identificado em todos os casos, aparecendo de forma isolada em 63% das gestantes e, associado a outros, em 37% dos casos. Observou-se que na maioria dos casos (72%) a idade gestacional esteve compreendida entre 25 e 32 semanas. Verificou-se que em quase 80% das gestantes, a imunoglobulina não havia sido utilizada.

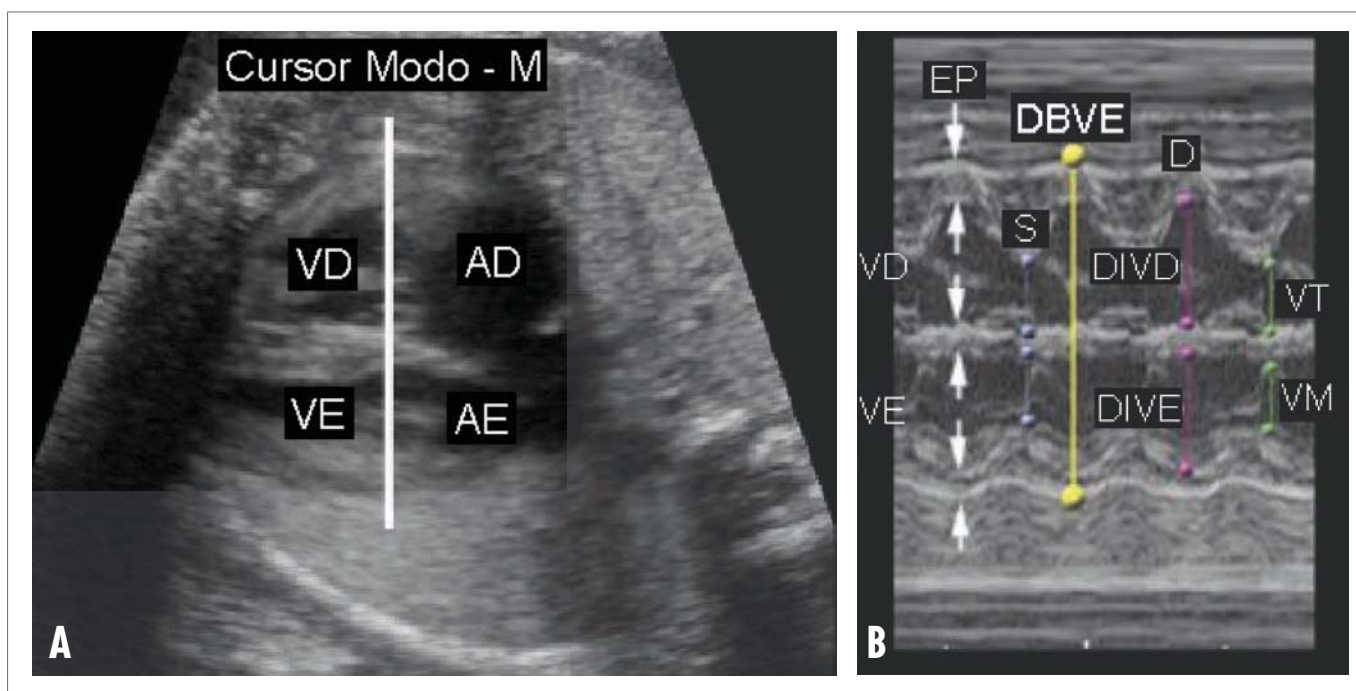
As gestantes foram submetidas a exames de US para as medidas do DBVE, DAV e comprimento do fêmur (CF) e foram realizadas cordocenteses para a coleta de sangue fetal e determinação da concentração de hemoglobina. Cada avaliação de US seguida de cordocentese e de análise do sangue foi considerada um procedimento ou um caso, tendo sido realizados 139 procedimentos.

Os exames de US foram realizados utilizando-se os aparelhos de US Sonoace (Medison Co., Seul, Coréia do Sul). A idade gestacional foi confirmada pela biometria fetal avaliada pela medida do CCN ou do DBP realizada no primeiro trimestre. A gestante foi colocada em decúbito dorsal, com a cabeceira elevada em 30 graus e com discreta inclinação lateral para a descompressão aorto-cava. Inicialmente, o transdutor do modo-B foi direcionado para o plano sagital, no qual foram visibilizadas a coluna fetal ou a aorta. A seguir, o transdutor foi rodado em 90 graus para obter uma imagem do plano transversal entre o

abdome e o tórax fetais. Nesse plano, a imagem das quatro câmaras do coração fetal foi visibilizada em tempo real. A medida do DBVE foi realizada posicionando-se o cursor do modo-M perpendicularmente ao septo interventricular, no plano das válvulas atrioventriculares. Obteve-se o traçado de ondas, congelou-se a imagem no momento do fechamento dessas válvulas no final da diástole cardíaca e mediu-se a distância entre a parte externa dos epicárdios dos ventrículos direito e esquerdo (Figura 1)<sup>9</sup>. Em seguida, após o posicionamento do cursor do modo-M ao longo do septo interventricular, procedeu-se à medida do DAV, distância esta compreendida entre a base e o ápice do coração, na parte externa do epicárdio (Figura 2)<sup>10</sup>. A CC foi calculada considerando-se o cálculo da circunferência da elipse, sendo:  $CC = (DAV + DBVE) \pi / 2$ . Realizou-se ainda, a medida do CF, do trocanter maior, ao longo do eixo longitudinal da diáfise, até a metáfise, excluindo-se a epífise distal.

As relações ou razões entre as medidas cardíacas e o CF foram calculadas dividindo-se cada medida pela medida do CF (DBVE/CF, DAV/CF e CC/CF) com a finalidade de adequá-las à idade gestacional<sup>11-13</sup>.

As amostras de sangue dos fetos foram obtidas através de cordocenteses. Colocou-se uma gota do volume de sangue coletado em uma microcuvita para análise no sistema Hemocue® (B-Hemogloblin Photometer Hemocue AB, Angelholm, Sweden) e rápida determinação quantitativa da concentração da hemoglobina no sangue através de fotômetro. O restante da amostra de sangue coletada



**Figura 1-** (A) Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano das válvulas atrioventriculares para o posicionamento do cursor do modo-M. (B) Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do diâmetro biventricular externo (DBVE). VD=ventrículo direito, VE=ventrículo esquerdo, AD=átrio direito, AE=átrio esquerdo, EP=espessura da parede, S=sístole, DIVD=dimensão interna do VD, DIVE=dimensão interna do VE, D=diástole, VT=válvula tricúspide, VM=válvula mitral.

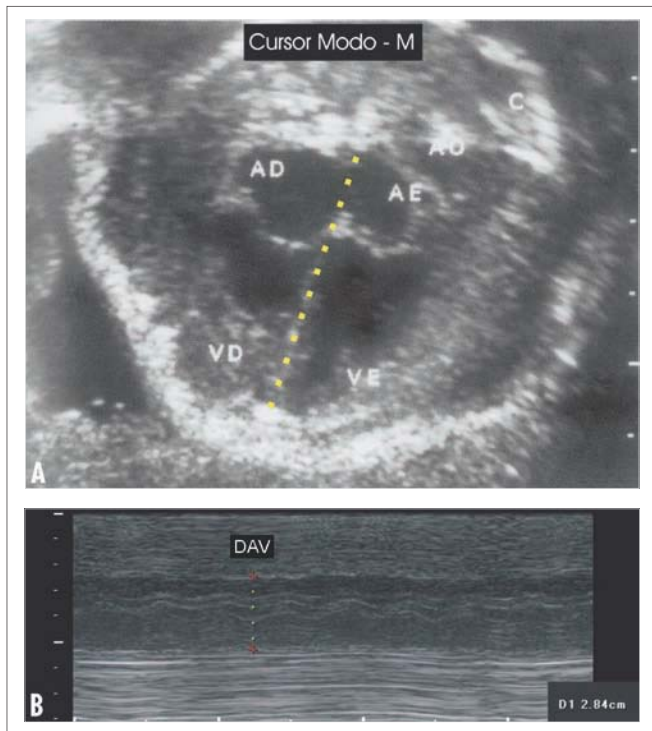


Figura 2 - (A) Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano do septo interventricular para o posicionamento do cursor do modo-M. VD=ventrículo direito, VE=ventrículo esquerdo, AD=átrio direito, AE=átrio esquerdo, AO=aorta, C=coluna. (B) Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do diâmetro atrioventricular (DAV).

foi enviado ao Laboratório Central do HC-UFMG para confirmação da presença de sangue de origem fetal, através da avaliação do tamanho das hemácias ou do VCM.

Para o cálculo do Def Hb utilizou-se como referência a curva de normalidade de Nicolaidis. O Def Hb foi definido como a diferença entre a hemoglobina esperada no percentil 50 dessa curva e a concentração de hemoglobina encontrada<sup>14</sup>. Foi considerada a existência de anemia de pelo menos grau leve quando o Def Hb foi maior que 2 g/dL, porque apenas fetos com valores de *deficit* acima deste valor iniciam a resposta eritropoiética e podem vir a necessitar de transfusão intra-uterina (TIU). Esse critério é adotado por vários autores<sup>14-16</sup>. A existência de anemia, de grau pelo menos moderado, foi considerada quando o Def Hb foi maior ou igual a 5 g/dL, pois este seria o valor limite para se realizar a TIU, antes do aparecimento da hidropisia<sup>5,15</sup>. Foi considerado que o feto estava gravemente anêmico quando o Def Hb foi maior que 7 g/dL<sup>14</sup>. Sendo assim, os casos foram separados em quatro grupos: 1º) fetos sem anemia: ausência de Def Hb ou Def Hb  $\leq$  2 g/dL; 2º) fetos com anemia leve: 2 g/dL < Def Hb < 5 g/dL; 3º) Fetos com anemia moderada: 5 g/dL  $\leq$  Def Hb  $\leq$  7 g/dL e 4º) Fetos com anemia grave: Def Hb > 7 g/dL.

Para a estimativa amostral, utilizou-se o programa Epi-info® 2001 e considerou-se poder do estudo de 80%

e erro alfa de 5%. Com base nos dados de Cabral et al.<sup>17</sup> verificou-se que um número de 122 casos seria o necessário para a inclusão neste estudo. As determinações dos melhores pontos de corte das razões das medidas cardíacas e o CF para o diagnóstico da anemia foram realizadas a partir da elaboração das curvas Receiver operating characteristic (ROC), sendo posteriormente calculadas a sensibilidade, especificidade, os valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) e a acurácia do teste. A análise estatística e a construção dos gráficos foram feitas utilizando-se os softwares Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Minitab e Microsoft Excel. O intervalo de confiança utilizado foi 95% e o nível de significância aceito para os testes foi  $p < 0,05$ .

## Resultados

Foram realizados, em média, 2,3 procedimentos por feto, totalizando 139 procedimentos, sendo que a mediana do número de procedimentos situou-se em torno de dois. Nos 139 casos, a concentração de hemoglobina fetal, em amostra colhida do cordão umbilical, variou de 2,3 g/dL a 18,9 g/dL. A média foi de 10,3 g/dL e a mediana de 10,8 g/dL. No momento dos procedimentos não havia anemia fetal em 43,2% e a anemia foi classificada como leve em 29,5%, totalizando praticamente 73% dos casos sem anemia significativa. Em 13,7% a anemia foi classificada como moderada e também em 13,7% foi considerada como grave, totalizando 27% dos casos com anemia importante presente. No momento da realização do procedimento, 72,6% dos fetos não apresentavam sinais de hidropisia e 27,3% apresentavam esse sinal.

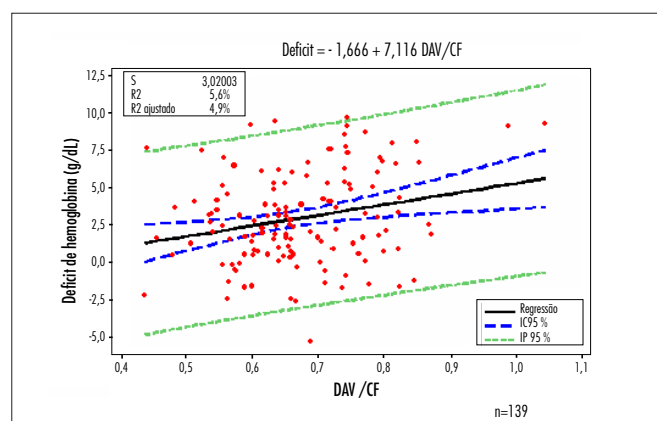
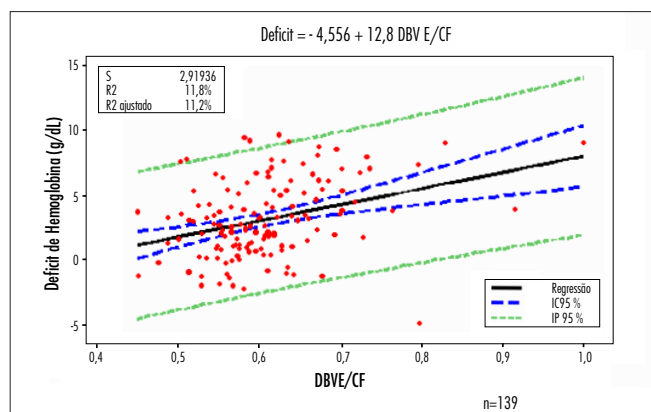
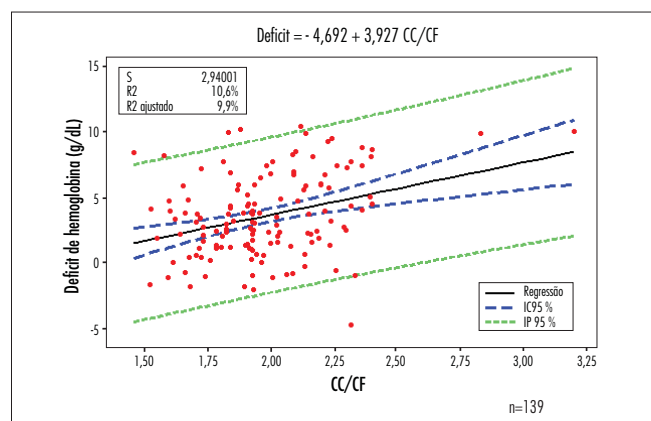
Levando-se em consideração que em muitos casos os fetos eram submetidos a mais de uma TIU e que a presença de sangue transfundido de adulto na circulação fetal poderia alterar suas propriedades e os resultados encontrados, os casos foram separados em dois grupos: o primeiro, de 49 casos, composto de fetos que não tinham sido submetidos anteriormente à TIU e o segundo, de 90 casos, de fetos já transfundidos anteriormente. As razões entre as medidas cardíacas avaliadas e o CF foram, em média, semelhantes nos fetos transfundidos e nos não transfundidos (Tabela 1).

Foram construídas curvas ROC e, a partir delas, verificou-se que as correlações entre as medidas cardíacas avaliadas e o CF e o Def Hb foram positivas e significativas (Figuras 3, 4 e 5). Os melhores pontos de corte foram escolhidos para o cálculo das medidas de validação, como sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para as razões das medidas cardíacas avaliadas e o CF no diagnóstico da anemia moderada e grave. A sensibilidade calculada foi 71,1% para a razão DBVE/CF, 65,8% para a DAV/CF e 73,7% para a CC/CF. A especificidade encontrada foi de

**Tabela 1** - Valores das razões entre as medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur de acordo com intervenção (transfusão)

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	DP	Valor p
<b>DBVE/CF</b>						
Sim (n=90)	0,4	0,9	0,6	0,6	0,07	0,7
Não (n=49)	0,4	1,0	0,5	0,6	0,10	-
<b>DAV/CF</b>						
Sim (n=90)	0,4	0,8	0,7	0,7	0,09	0,6
Não (n=49)	0,4	1,0	0,7	0,7	0,13	-
<b>CC/CF</b>						
Sim (n=90)	1,5	2,4	2,0	1,9	0,21	0,8
Não (n=49)	1,5	3,2	2,0	1,9	0,33	-

DBVE/CF=razão diâmetro biventricular externo e comprimento do fêmur, DAV/CF=razão diâmetro atrioventricular e comprimento do fêmur, CC/CF=razão circunferência cardíaca e comprimento do fêmur.

**Figura 4** - Razão diâmetro atrioventricular e comprimento do fêmur (DAV/CF) versus deficit de hemoglobina.**Figura 3** - Razão diâmetro biventricular externo e comprimento do fêmur (DBVE/CF) versus deficit de hemoglobina.**Figura 5** - Razão circunferência cardíaca e comprimento do fêmur (CC/CF) versus deficit de hemoglobina.**Tabela 2** - Acurácia das razões entre as medidas cardíacas e o comprimento do fêmur para detecção da anemia moderada e grave

Razão medida cardíaca/CF	Ponto de corte (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo positivo (%)	Valor preditivo negativo (%)	Acurácia (%)
DBVE/CF	0,59	71,1	66,3	44,3	85,9	67,6
DAV/CF	0,65	65,8	62,4	39,7	82,9	63,3
CC/CF	1,97	73,7	60,4	41,2	85,9	64,0

DBVE/CF=razão diâmetro biventricular externo e comprimento do fêmur, DAV/CF=razão diâmetro atrioventricular e comprimento do fêmur, CC/CF=razão circunferência cardíaca e comprimento do fêmur.

66,3% para a razão DBVE/CF, 62,4% para a DAV/CF e 60,4% para a CC/CF. Os VPP e VPN foram respectivamente de 44,3 e 85,9% para a razão DBVE/CF, 39,7 e 82,9% para a DAV/CF e 41,2 e 85,9% para a CC/CF. A acurácia verificada foi de 67,6% para a DBVE/CF, 63,3% para a DAV/CF e 64,0% para a CC/CF (Tabela 2).

## Discussão

Apesar do advento da imunoglobulina antiD para a prevenção da aloimunização causada pelo antígeno D, a doença hemolítica perinatal continua a ocorrer, de forma ainda expressiva, no nosso e em vários outros países,

devido à falta ou à falha da profilaxia ou à sensibilização materna por outros antígenos cuja prevenção não está ainda disponível<sup>2,3</sup>. Tradicionalmente, o diagnóstico da anemia fetal inicia-se com métodos clínicos e laboratoriais indiretos, menos sensíveis e também menos intervencionistas, como a história obstétrica detalhada e avaliações do tipo e do nível dos anticorpos hemolíticos na circulação materna<sup>16</sup>. Na década de 1960, iniciou-se a era dos procedimentos invasivos; a partir da amniocentese, a dosagem de bilirrubina no líquido amniótico tem como objetivo fornecer a estimativa do grau de anemia fetal. Nos anos 1980, a cordocentese se consagrou como método invasivo de acesso direto aos vasos umbilicais do

feto, para fins propedêuticos e terapêuticos, destacando-se, em relação à aloimunização, a determinação exata da concentração da hemoglobina e do grau de anemia fetal, estabelecendo-se parâmetros objetivos para a TIU. No entanto, como é amplamente reconhecida, a morbimortalidade da doença hemolítica perinatal está relacionada não apenas à própria doença, mas também às limitações e complicações associadas à realização desses procedimentos invasivos<sup>5,7</sup>. A cordocentese só deve ser indicada quando os outros testes demonstrarem que é alta a probabilidade de anemia de grau pelo menos moderado, com o objetivo de ser seguida de TIU<sup>6,7,18</sup>. Muitos fetos encaminhados para a cordocentese não estão anêmicos ou apresentam anemia leve e, conseqüentemente, o procedimento poderia e deveria ter sido evitado ou adiado<sup>19</sup>.

É consenso que o desenvolvimento de métodos não invasivos de detecção da anemia levará à prevenção de complicações e a melhorias no acompanhamento dos fetos de gestantes com aloimunização. Teoricamente, as técnicas de US e de DP que detectam alterações biofísicas e hemodinâmicas associadas à anemia fetal têm o potencial de desenvolver testes não invasivos eficazes. O método ultra-sonográfico é de fácil realização e está disponível em serviços de atenção primária, mas existe até hoje uma deficiência dessa técnica para reconhecer a anemia fetal considerável, sem a evidência de sinais de hidropisia<sup>20</sup>. Sabendo-se que a presença de hidropisia reduz a sobrevivência perinatal, mesmo após o tratamento com a TIU, a utilização diagnóstica de novos métodos não invasivos de detecção da anemia fetal antes do aparecimento da hidropisia é recomendada<sup>5,7,18</sup>.

Assim, com a utilização da US, a razão entre o DBVE e o diâmetro biparietal foi correlacionada de forma significativa com determinados resultados no período neonatal (hematócrito, necessidade de transfusão e permanência em unidades de tratamento intensivo) em recém-nascidos de gestantes com aloimunização<sup>13</sup>. Considerando-se o aumento global do coração na anemia fetal, outros estudos correlacionaram, de forma direta, o aumento do índice cardiotorácico e a anemia fetal causada pela alfa-talassemia. No entanto, esses trabalhos foram direcionados para a predição da presença da doença e não para a intensidade da anemia<sup>21</sup>. Tendo em vista ainda, e principalmente, o estudo de Jordaan<sup>10</sup>, que apresentou correlações diretas entre a CC e vários parâmetros da US de crescimento fetal, inclusive peso e idade gestacional, em gestações de evolução normal e as várias curvas de normalidade de medidas cardíacas existentes, obtivemos o incentivo e o respaldo científico necessário para a avaliação isolada do aumento global do coração, independentemente de sua relação com o tórax, como era prática comum até então.

As medidas de avaliação do tamanho do coração (DBVE, DAV e CC) e o CF compõem parâmetros independentes

da idade gestacional, sendo variáveis de crescimento constante e proporcional no decorrer de toda a gestação<sup>10</sup>. Além disso, são de fácil obtenção, considerando-se que o exame rotineiro de US obstétrica já inclui a visão das câmaras cardíacas e a avaliação do tamanho desse osso. As limitações do uso dessas medidas encontram-se nos casos de malformações cardíacas, nas alterações de crescimento dos ossos longos e no crescimento intra-uterino restrito<sup>11,12,17</sup>. Como variável de crescimento fetal, a medida do CF não se altera nos casos de anomalias cranianas<sup>11,12,17</sup>, como ocorre com o diâmetro biparietal que foi utilizado por Ouzounian et al.<sup>13</sup>

No HC-UFMG foram realizados estudos que correlacionaram a concentração e o *deficit* de hemoglobina com a razão DBVE e o CF (índice cardiofemoral) em fetos de gestantes com aloimunização<sup>12,17</sup>. Os aumentos das três razões das medidas cardíacas avaliadas e do comprimento do fêmur com a elevação dos *deficits* de hemoglobina encontrados neste trabalho denotam o aumento do coração como um todo, dos átrios e dos ventrículos, no processo de agravamento da anemia fetal.

Constatou-se neste estudo que no momento dos procedimentos não havia anemia ou a anemia fetal era leve em 73% dos casos e em 27,4% a anemia existente era moderada ou grave. Distribuição semelhante dos casos de acordo com a presença ou não de anemia significativa também foi observada em outros estudos, apesar de critérios e de curvas de normalidade de referência diferentes utilizados para classificar a anemia<sup>17,19</sup>. Esse fato denota que, de uma maneira geral, 70% dos procedimentos invasivos realizados são na prática desnecessários e reforçam a necessidade de uma seleção mais adequada dos fetos para esses procedimentos, que envolvem riscos fetais. Essa seleção deveria ser baseada em um método não invasivo<sup>19</sup>.

Após a TIU, as características físicas do sangue fetal alteram-se, uma vez que o mesmo é substituído por sangue com células de adulto. Quando comparadas com as hemácias fetais, as células de adulto têm menor volume e mais rigidez, capacidade diminuída de oxigenação e mais propensão à agregação quando presentes na circulação fetal<sup>22</sup>. No entanto, neste estudo, a análise comparativa entre as médias dos valores das razões das medidas cardíacas avaliadas dos dois grupos de fetos (sem TIU anteriores e aqueles já transfundidos) evidenciou que foram estatisticamente semelhantes. Conclusões semelhantes foram apresentadas por outros autores<sup>22,23</sup>. A alteração do hematócrito seria o fator mais importante na mudança da viscosidade do sangue, o que influenciaria diretamente a hemodinâmica circulatória fetal<sup>23,24</sup>.

Grande parte das gestantes deste estudo (77%) não havia feito uso da imunoglobulina e provavelmente apresentava aloimunização devido a este motivo, restando as falhas de profilaxia da doença ainda presentes na realidade

de nosso país. A principal causa de aloimunização materna relacionou-se às de origem obstétrica, principalmente à falta de imunoprofilaxia no pós-parto ou no pós-aborto. Esse quadro poderia ser facilmente revertido com o uso adequado da imunoglobulina antiD nas indicações obstétricas adequadas.

Um modelo de resposta hemodinâmica fisiológica do feto à anemia poderia ser proposto com os resultados encontrados neste estudo. O processo hemolítico da anemia crônica leva à diminuição do hematócrito, com redução simultânea da viscosidade sangüínea. Paralelamente, há redução do suprimento de oxigênio às células e tecidos, com sofrimento metabólico por hipóxia e acidemia. O débito cardíaco tende a se adequar a essas alterações hematológicas e metabólicas que ocorrem em todos os seres, tanto animais quanto humanos, e em todas as fases, tanto na adulta quanto na fetal. Nessas situações, ocorre um pronto e contínuo aumento desse parâmetro, à custa, principalmente, do aumento do volume sistólico ou de ejeção (débito cardíaco = volume sistólico x frequência cardíaca) e em decorrência, principalmente, da elevação do retorno venoso. Simultaneamente, o aumento do débito cardíaco conduz rapidamente ao aumento no volume de sangue que retorna ao coração direito na diástole ventricular (pré-carga). O estado de hipóxia associado à elevação do retorno venoso provoca no coração maior estiramento das fibras miocárdicas. Seguem-se contrações cardíacas mais vigorosas com a finalidade de melhorar o esvaziamento ventricular e aumentar o débito cardíaco. A diminuição da viscosidade sangüínea associada ao estado de circulação hiperdinâmica produz alterações - demonstradas e amplamente apontadas na literatura - na DP arterial. A sobrecarga de volume conduz a dilatação ventricular, principalmente do ventrículo direito, que se traduz pelo aumento do DBVE. Em todo esse contexto, onde predomina a dilatação cardíaca, acontece também a instalação de hiperplasia e hipertrofia ventriculares, como outros mecanismos de importância para a compensação cardíaca. A partir de determinado momento e dentro desse estado de circulação de alto débito, a pressão diastólica final atinge valores elevados e é, então, transmitida retrogradamente aos átrios, principalmente o direito, sendo traduzida e demonstrada essa situação pelo aumento do DAV. O aumento das câmaras ventriculares e atriais determina, mais uma vez, elevação compensatória do débito cardíaco. Todavia, o aumento dessas câmaras como mecanismo compensatório tem limitações. O aumento dos ventrículos eleva a tensão

nas paredes (lei de Laplace), resultando em um aumento na necessidade de oxigênio pelo miocárdio e diminuindo, a seguir, a eficiência da contração. Mais tarde, na evolução do estado de sobrecarga de volume, em especial quando a dilatação ventricular atinge sua capacidade máxima, a fração de ejeção usualmente diminui. Pode ser que o aumento excessivo da pré-carga leve ao estiramento dos sarcômeros, além, talvez, de sua capacidade máxima, o que pode ser deletério para o coração. Com o agravamento da anemia, o processo de compensação cardíaca de alto débito é esgotado, ocorre a falência ventricular e há aumento progressivo dos volumes residuais sistólico e diastólico, com elevação progressiva na pressão diastólica final. A seguir, vencida a capacidade de recepção dos átrios direito (por meio da veia umbilical, duto venoso e veia cava inferior) e esquerdo (por meio do forame oval) de todo o volume de sangue venoso que retorna ao coração, ocorre aumento da pressão intra-atrial direita e repercussão no compartimento vascular venoso contíguo. Essas alterações são, então, detectáveis pela DP venosa<sup>8,25</sup>.

Comparando-se os resultados obtidos neste estudo com o teste considerado padrão-ouro (dosagem de hemoglobina em amostra de sangue do cordão umbilical), pode-se dizer que o valor clínico dessas medidas consiste em melhor selecionar os fetos em risco de anemia moderada e grave e, conseqüentemente, reduzir o número de testes invasivos. E que a determinação dessas medidas, relativamente simples, repetida e não invasiva poderá, isolada ou conjuntamente a outros métodos não invasivos (especialmente a DP), possibilitar a intervenção terapêutica mais precoce, possivelmente antes do aparecimento da descompensação cardíaca e da hidropisia e da ocorrência do óbito fetal antes do próximo atendimento.

Os resultados deste trabalho permitem dizer que as medidas ultra-sonográficas cardíacas avaliadas têm valor para estimar o risco de anemia moderada e grave em fetos de gestantes com aloimunização. Podem ser marcadores promissores na redução do número de intervenções invasivas e na determinação do momento da TIU e, conseqüentemente, diminuir a morbimortalidade. Mas a aplicação clínica dessas avaliações deve aguardar a validação de sua acuidade e precisão por outros estudos prospectivos, em um número muito maior de gestações e talvez também com investigações dos resultados pós-natais. Esse método poderia, ainda, ser utilizado na análise da anemia da aloimunização anti-Kell, que se torna cada vez mais freqüente.

## Referências

- Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol*. 2005;42(3):169-78.
- Harkness UF, Spinnato JA. Prevention and management of RhD isoimmunization. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):721-42.
- Lobato G, Soncini CS. RhD prophylaxis failure in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(3):276-7.
- Papantoniou N, Daskalakis G, Anastasakis E, Marinopoulos S, Mesogitis S, Antsaklis A. Increasing the noninvasive management of rhesus isoimmunization. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(3):281-4.
- Dukler D, Oepkes D, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Noninvasive tests to predict fetal anemia: a study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1310-4.
- Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(2):156-64.
- Moise KJ Jr. Diagnosing hemolytic disease of the fetus—time to put the needles away? *N Engl J Med*. 2006;355(2):192-4.
- Huhta JC. Fetal congestive heart failure. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(6):542-52.
- DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. IV. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(8):981-8.
- Jordaan HV. Cardiac size during prenatal development. *Obstet Gynecol*. 1987;69(6):854-8.
- Rodrigues RL, Pereira AK, Taveira MR, Melo IG, Osanan GC, Cabral AC. Avaliar a correlação entre a concentração da hemoglobina e a medida ecográfica do diâmetro biventricular externo em fetos anêmicos de gestantes isoimunizadas. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):393-6.
- Cabral AC, Reis ZS, Leite HV, Lage EM, Ferreira AL, Melo IG. Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(1):60-4.
- Ouzounian JG, Monteiro HA, Alsulyman OM, Songster GS. Ultrasonographic fetal cardiac measurement in isoimmunized pregnancies. *J Reprod Med*. 1997;42(6):342-6.
- Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet*. 1988;1(8594):1073-5.
- Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Kovanchi E, Hsu CD, Copel J, et al. Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1222-6.
- Harrington K, Fayyad A. Prediction of fetal anaemia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14(2):177-85.
- Cabral AC, Barcelos TB, Apocalipse IG, Leite HV, Reis ZS. Índice cárdio-femoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(8):450-5.
- Oepkes D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(1):83-9.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14.
- Nicolaidis KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(4):920-6.
- Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy. *J Ultrasound Med*. 2004;23(1):49-55.
- El Bouhmadi A, Boulot P, Laffargue F, Brun JF. Rheological properties of fetal red cells with special reference to aggregability and disaggregability analyzed by light transmission and laser backscattering techniques. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;22(2):79-90.
- Deti I, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G, et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(5):1048-51.
- Mari G, Zimmermann R, Moise KJ Jr, Deter RL. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):1117-20.
- Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(6):493-503.