JORGE FONTE DE REZENDE FILHO

Protocolo minimamente invasivo para
assistência às gestantes com aloimunização
pelo fator Rh fundamentado no Doppler da
artéria cerebral média fetal

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Professor Livre-Docente junto ao Departamento
de Obstetrícia e Ginecologia (Disciplina de
Obstetrícia)

SÃO PAULO
2002

Aliena vitia in oculis habemus; in tergo nostra sunt.
(Temos diante dos olhos os vícios alheios; os nossos estão atrás das costas.)

Sêneca, Da Ira II, 28, 6.

A Jorge de Rezende

AGRADECIMENTOS

Ao Professor **Marcelo Zugaib**, por permitir candidatar-me à obtenção de um título tão importante.

Ao Professor **Carlos Antonio Barbosa Montenegro**, pelo incentivo constante à minha carreira universitária.

À Dra. **Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, pela ajuda no tratamento estatístico do material coligido e pela amizade que vimos construindo ao longo desses meses de convívio, ainda que à distância.

Aos Professores **Joffre Amim Jr.** e **Rita Bornia**, respectivamente Diretor e Chefe da Divisão Médica da ME-UFRJ, por proporcionarem condições institucionais para o desenvolvimento de nossa linha de pesquisa.

Aos Doutores **Kristos Pritsivelis**, **Maria Cecília Azevedo Lopes**, **Gláucio de Moraes Paula**, **Debora Bandeira** e **Camila Correa Pereira Paim**, residentes da ME-UFRJ, peças fundamentais para o bons resultados obtidos.

Ao Dr. **Aldo J. B. Cerqueira e equipe**, pelos serviços prestados através dos *“Hematologistas Associados”*.

À **Simone Oliveiros**, secretária incansável, que tanto me auxiliou nessa empreitada.

À **Mara Regina Guimarães Sampaio**, responsável pela Biblioteca Jorge de Rezende (ME-UFRJ), pela inestimável ajuda com as referências bibliográficas.

SUMÁRIO

Resumo
Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. PROPOSIÇÃO	38
3. REVISÃO DA LITERATURA	40
4. MATERIAL E MÉTODO	53
5. RESULTADOS	67
6. DISCUSSÃO	90
7. CONCLUSÕES	103
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105

Resumo

REZENDE FILHO, J.F. **Protocolo minimamente invasivo para assistência às gestantes com aloimunização pelo fator Rh fundamentado no Doppler da artéria cerebral média fetal.** São Paulo, 2002. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Objetivo: Analisar o prognóstico fetal na doença hemolítica perinatal (DHPN) utilizando-se como método de acompanhamento fetal a velocidade sistólica máxima (VSmax) da artéria cerebral média (ACM).

Material e Método: Trinta e sete pacientes, com graus variáveis de aloimunização. O acompanhamento foi feito pela VSmax da ACM (zonas A, B/C e D), tendo-se apenas procedido à cordocentese quando indicada a transfusão intravascular (TIV) pelo Doppler (VSmax acima de + 2 múltiplos do erro padrão).

Resultados: O número de avaliações por paciente variou entre um e 16 (média=6,2; DP=±3,8). Ao primeiro Doppler, 13 pacientes (35,1%) estavam abaixo da 24ª semana. Foram realizadas 26 TIVs (média=0,7; DP=±1,54). Vinte e sete pacientes (73%) não necessitaram TIV. Os partos foram cesáreos em 35 casos (94,6%), sendo 26 (70,3%) entre 36 e 38 semanas. Trinta e três recém-nascidos (RN) (89,2%) tiveram peso ao nascimento igual ou superior a 2500g, 33 (89,2%) apresentaram Apgar superior a seis no primeiro minuto e 37 (100%) no quinto minuto. Sete RN (18,9%) foram Rh-negativo e 15 (40,5%) apresentaram Coombs direto negativo. O hematócrito dos RN imediatamente ao parto foi de 34,9% (DP=±8,76) na zona A, 44,4% (DP=±6,74) nas zonas B/C e 47,8% (DP=±6,88) na zona D (p=0,0035). A média de dias dos RN em fototerapia na zona A foi 8,9 (DP=±5,53), nas zonas B/C foi 4,35 (DP=±2,80) e na zona D foi 2,5 (DP=±2,12) (p=0,0011). Vinte e três RN (62,2%) não necessitaram exangüinotransfusão. A média desses procedimentos na zona A foi 1,2 (DP=±0,79), nas zonas B/C foi 0,24 (DP=±0,44) e na zona D foi 0,2 (DP=±0,42) (p=0,0016).

Conclusões: O acompanhamento do feto na DHPN pela VSmax da ACM teve 100% de sobrevida fetal. Através dessa política não-invasiva de monitoramento fetal, minimizou-se o número de cordocenteses, otimizando-as para os casos de TIV.

Summary

REZENDE FILHO, J.F. **Minimally invasive protocol for assessment of Rhesus alloimmunized patients based on the fetal middle cerebral artery Doppler.** São Paulo, 2002. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Objective: To evaluate the fetal prognosis in alloimmunized pregnancies by means of middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV).

Methods: Thirty-seven patients, with variable degrees of alloimmunization, were evaluated through MCA-PSV (zones A, B/C and D). Cordocentesis was only carried out when intravascular transfusion (IVT) was indicated (MCA-PSV above two multiples of the standard error of estimation).

Results: The number of Doppler evaluations per patient varied between one and 16 (mean=6.2; SD=±3.8). At first Doppler 13 patients (35.1%) were below 24 weeks pregnancy. Twenty-six IVT's were performed (mean=0.7; SD=±1.54). Twenty-seven patients (73%) did not require IVT's. Thirty-five cesarean sections were done (94.6%), 26 of those (70.3%) between 36 and 38 weeks pregnancy. Thirty-three newborns (89.2%) weighed more than 2499g, 33 (89.2%) presented a 1st minute Apgar score greater than six and 37 (100%) a 5th minute Apgar score greater than 6. Seven neonates (18.9%) were Rhesus-negative and in 15 (40.5%) of these the direct Coombs test was negative. The hematocrit of the newborns immediately after birth was 34.9% (SD=±8.76) in zone A, 44.4% (SD=±6.74) in zones B/C and 47.8% (SD=±6.88) in zone D (p=0.0035). Phototherapy after birth was required in 8.9 days for zone A fetuses (SD=±5.53), 4.35 days (SD=±2.80) for zones B/C fetuses and 2.5 days (SD=±2.12) for zone D fetuses (p=0.0011). Twenty-three newborns (62.2%) did not require exchange transfusions. The mean values for these procedures was 1.2 (SD=±0.79) in zone A, 0.24 (SD=±0.44) in zones B/C and 0.2 (SD=±0.42) in zone D (p=0.0016).

Conclusions: Fetal surveillance in alloimmunized patients by means of MCA-PSV had a 100% survival rate. Through this non-invasive policy of fetal assessment, the number of cordocentesis was minimized and they were restricted to cases when IVT's were required.

Introdução

É a doença hemolítica perinatal (DHPN) ou eritroblastose fetal e do recém-nascido, afecção generalizada que se acompanha de anemia, destruição das hemátias e presença de suas formas jovens ou imaturas na circulação periférica (eritroblastos), com atividade persistente e anômala de focos extramedulares de hematopoese (REZENDE, JUNQUEIRA & REZENDE FILHO, 2002).

É o edema generalizado do concepto é conhecido de há muito. A eritroblastose fetal foi mencionada, primeira vez, no início do século, mas a descrição de uma doença na qual a anasarca do concepto era o sinal mais conspícuo, associado à presença de anemia, hepatoesplenomegalia e eritroblastose, só foi publicada em 1932 (DIAMOND *et al.*, 1932). No Brasil a publicação pioneira foi de REZENDE (1944), por ocasião de seu concurso à cátedra de Clínica Obstétrica da Escola de Medicina e Cirurgia.

A DHPN, ainda bem representativa em nosso meio, a despeito da profilaxia, vem sofrendo grandes mudanças no que diz respeito ao seu acompanhamento e terapêutica.

A gestante aloimunizada, ao gerar produto Rh discordante, produz anticorpos que atravessam a placenta e atuam nas hemátias do conceito, nele determinando hemólise e conseqüente anemia.

Em fetos normais ocorre crescimento linear nos valores da hemoglobina (Hb) ao longo da gestação. Na DHPN, é a vida das hemátias reduzida, vez que, recobertas por anticorpos, são destruídas no sistema reticuloendotelial (SRE). O feto compensa pequeno grau de anemia com ajustes hemodinâmicos; em face de anemia grave, porém, manifesta-se hipoxia tecidual, com aumento dos níveis séricos de lactato.

Quando o déficit de Hb ultrapassa 7g/dl, a reserva funcional do aparelho cardiovascular extingue-se, com o surgimento de hidropisia. Demais disso, com baixa de Hb superior a 7g/dl há concomitância de eritroblastose, a sugerir que a hidropisia do feto possa resultar de infiltração extensa do fígado por tecido hemopoético, levando à hipertensão no sistema porta, conseqüente à compressão parenquimatosa dos vasos porta, e à hipoproteinemia, pela síntese prejudicada.

A predição da gravidade da doença baseou-se, tradicionalmente, na história de gestações anteriormente afetadas, tipo e teor de anticorpos hemolíticos na circulação materna, densitometria ótica do líquido amniótico a 450nm e, mais recentemente, em medidas ultra-sonográficas do feto, da veia umbilical e da placenta. No entanto, o único método preciso para estimar a gravidade da DHPN é a cordocentese, pelo possibilitar a dosagem de Hb (DAFFOS *et al.*, 1984; NICOLAIDES *et al.*, 1986b; MONTENEGRO *et al.*, 1988). Apóia-se o tratamento na estimativa do desvio da Hb fetal comparado aos valores normais. Fetos com *déficit* de Hb maior que dois gramas por decilitro requerem transfusão intravascular (TIV). Após cada TIV, a taxa de decréscimo de Hb é de 0,3g/dl/dia (Hct 1% / dia) (BILARDO *et al.*, 1989). Embora esses parâmetros sejam prestimosos para datar-se a próxima transfusão, impõe-se achar critérios adicionais que sinalizem anemia com piora rápida.

Malgrado as aparentes vantagens da cordocentese no acompanhamento da DHPN, a sua indicação e a correta avaliação do momento em que deva ser realizada, ainda não foram realmente estabelecidas. Vale salientar que, por se tratar de

método invasivo, não desprovido de riscos, seria aconselhável ficasse reservado àqueles casos onde seu propósito não seja apenas diagnóstico, mas terapêutico.

O estudo, pelo Doppler, da circulação da aorta torácica descendente, da carótida comum do feto e, atualmente, da artéria cerebral média (ACM) poderá, futuro próximo, indicar o momento da transfusão intra-uterina, pelo apresentar parâmetros compatíveis com a anemia do produto.

DIAGNÓSTICO DA DHPN

Anota-se manifesta superioridade dos procedimentos laboratoriais sobre o diagnóstico clínico, sendo ainda úteis quando da suspeita da patologia e fundamentais para a sua comprovação. É do maior proveito estabelecer o diagnóstico no período anteparto, quando ainda têm valimento os subsídios recolhidos. Deve o diagnóstico ser instituído o mais breve possível, visto que, pelo ocasionar a DHPN letalidade alta do concepto, a posituação da hipótese importa em orientação decisiva na assistência ao parto, no planeamento e execução da terapêutica pós-natal, mais efetiva se mais cedo tentada.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO. Fundamentado na anamnese, que revela discordância Rh ou ABO entre os genitores. Sugerem aloimunização Rh os antecedentes de um ou dois filhos normais, seguidos de recém-nascidos com icterícia grave e persistente, manifestada nas primeiras horas de vida, anemia e morte, nos casos mais graves. De outras feitas há natimortos e hidrópicos, que se repetem, encerrando prenhez de curso lindeiro à

normalidade. Na incompatibilidade do sistema ABO é a história muda, com ocorrência da doença na primeira gestação.

De grande valor, nas pacientes com suspeita de aloimunização, indagar, nos comemorativos, sobre hemotransfusão ou injeções intramusculares de sangue, sem conhecimento prévio do fator Rh.

Vimos observando que existe, nas pacientes aloimunizadas, tendência ao agravamento do comprometimento fetal, à medida que as gestações se sucedem. Se na prenhez anterior o produto sofreu icterícia leve/ moderada, nesta gestação o grau de comprometimento será provavelmente maior, com possível necessidade de transfusão do neonato. Caso já tenha sido necessária intervenção intra-uterina, por certo, em se tratando de concepto Rh-positivo, a história repetir-se-á mais precocemente e com maior gravidade.

EXAME FÍSICO. Irrelevante, por não haver sinais peculiares de DHPN a serem rastreados pela propedêutica ordinária.

DIAGNÓSTICO IMUNEMATOLÓGICO. Tem importância, no acompanhamento das gestantes Rh-negativo, a dosagem de anticorpos anti-Rh na sua circulação, através do teste de Coombs indireto quantitativo. Quando há títulos acima de 1:64, é de se esperar graus mais acentuados de anemia fetal, enquanto dosagens abaixo de 1:8 geralmente se correlacionam às formas mais leves da doença. No entanto, nem sempre o Coombs indireto é eficaz na predição do grau de anemia fetal, não sendo raro encontrar teores reduzidos com fetos gravemente anemiados e hidrópicos (HARMAN, 1991). Saliente-se o valor da observação seqüencial dos títulos dos testes de Coombs, dando-se importância a subitâneos aumentos, que podem corresponder a fenômenos hemolíticos fetais graves.

RAIOS-X. HELLMAN & IRVING (1938) foram vanguardeiros nos estudos radiológicos visando à identificação de fetos macrossômicos. A exatidão dos sinais radiológicos depende, contudo, do grau de edema averiguado na radiografia, pela densidade aumentada das partes moles fetais, que se acentua ao redor do crânio, sob a forma de halo ou coroa, debruando

também os demais limites da imagem esquelética. A investigação radiográfica perdeu expressão, atualmente, substituída pela ultrasonografia, inócua e de maior precisão.

ULTRA-SONOGRAFIA. O exame sonográfico do feto constitui parte fundamental na investigação da gestante aloimunizada, no esforço de se definir a extensão da doença. Enquanto a dosagem de anticorpos na circulação materna avalia o risco de comprometimento do produto e a amniocentese sugere a taxa cumulativa de hemólise, o exame físico do feto, através da ultrasonografia, define a extensão daquele comprometimento. A anemia fetal, todavia, só pode ser avaliada através de métodos diretos - e.g. a cordocentese - mas o exame sonográfico demonstra os graus extremos da patologia fetal. A ultrasonografia deverá incluir, além do exame do feto, a análise do cordão umbilical, da placenta e do líquido amniótico (HARMAN, 1991).

Exame do feto. A anemia não parece possuir qualquer sinal patognomônico (HARMAN, 1991) e as formas graves podem prescindir da hidropisia (NICOLAIDES *et al.* 1985), assim pela

capacidade que têm determinados produtos de a tolerarem, adaptando-se a ela, como pela inexistência de tempo para o surgimento de alterações físicas em face da hemólise, de rápida incursão. O exame físico do feto, quando ele não se encontra hidrópico, há-de ser metódico e fácil de executado. Feita a sua biometria, que auxilia na interpretação dos valores encontrados nos testes laboratoriais e também na avaliação da maturidade, procede-se ao estudo anatômico pormenorizado , a fim de se afastar possível malformação.

Sinais sutis de ascite incipiente incluem: duplo-contorno de órgãos ocos e líquido separando alças de intestino delgado (BENACERRAF & FRIGOLETTO, 1985). Fetos masculinos podem mostrar hidrocele expressiva. Os poucos mililitros presentes normalmente no abdome fetal são facilmente rastreados com os aparelhos de boa resolução. Na ausência de ascite evidente, são raros outros sinais generalizados de edema ou anasarca fetal (HARMAN, 1991).

Alguns autores, como DEVORE *et al.* (1982, 1985), baseiam-se na averiguação de derrame pericárdico, exibido pelo modo-M, para iniciar a terapêutica invasiva. Esse achado,

contudo, pode ser trivial em fetos normais, não afetados pela DHPN (HARMAN, 1991).

Alterações na circunferência abdominal (CA) são um dos sinais sonográficos de maior importância na doença incipiente do feto não-hidrópico. Aumento subitâneo na CA sugere hepatomegalia secundária à hematopoese (VINTZILEOS *et al.*, 1986).

Quando o produto está mais gravemente comprometido pela DHPN, é a hidropisia a manifestação sonográfica mais consignada. É, ainda, possível anotar as alterações a seguir enumeradas:

- **Ascite.** O acúmulo de 30ml de líquido na cavidade peritoneal faz aparecer o sinal de duplo-contorno dos órgãos ocos. Com 50ml, pode ser percebido anel hiperecogênico bem diferenciado. Atingidos 100ml encontra-se o sinal clássico de ascite fetal (HARMAN, 1985).
- **Edema.** O acúmulo de líquido no tecido frouxo subcutâneo confere ao feto, quando localizado na face, aspeto mongolóide, rubicundo (*Buddha's face*). Essa deposição anômala de fluido pode se fazer ostensiva em outras regiões, particularmente no

abdome, na região occipital, na calota craniana, nas mãos e nos pés.

- **Derrame pericárdico e pleural.** Costumam, esses derrames pericárdicos, atingir dimensões vultosas, interferindo na contratilidade miocárdica. Os derrames pleurais são identificados com menor frequência e têm resolução rápida, ao revés dos pericárdicos, que, a despeito da terapêutica, são os últimos a desaparecer.
- **Líquido amniótico.** Fetos em estágios iniciais da doença tendem a apresentar aumento no volume de líquido amniótico (LA), que pode não exceder o "ponto de quebra" para polidramnia (maior bolsão com mais de 8cm), mas certamente tem concordância com a avaliação subjetiva do volume de LA. Na etiologia da polidramnia, cerca de 50% das vezes, trata-se de incompatibilidade sangüínea materno-fetal ou diabetes; é o restante completado pelas malformações. Os achados de polidramnia na DHPN são, predominantemente, apanágio do terceiro trimestre.

No intuito de corretamente avaliar o volume do líquido amniótico PHELAN *et al.* (1993) propuseram o somatório dos

maiores bolsões verticais distribuídos nos quatro quadrantes uterinos, denominando-o **índice de líquido amniótico** (ILA). Como vantagens, apontam o fato de ser medida simples, rápida e que fornece estimativa semi-quantitativa do volume de LA. No mesmo ano, divulgaram curva de normalidade do ILA em gestações entre 11 e 43 semanas, sugerindo que a avaliação seriada do ILA pode ser parâmetro útil no acompanhamento do bem-estar fetal (PHELAN *et al.*, 1993).

MAGANN *et al.* (1992) compararam a eficácia das técnicas ultra-sonográficas de avaliação do líquido amniótico e concluíram serem igualmente eficazes a avaliação do ILA, a medida do maior bolsão e a aferição dele pelos diâmetros vertical e horizontal.

- **Cordão umbilical.** A boa visualização do cordão umbilical é necessária à realização da cordocentese, assim diagnóstica como terapêutica, e pode constituir dificuldade séria em casos de placentação dorsal.
- **Placenta** - A análise placentária é importante, por ser o local onde mais precocemente aparecem sinais de hemólise aloimune fetal. À medida que a doença progride, a arquitetura placentária se transfigura, com o gradual aparecimento da

"base-vítrea" e evolução para edema e anasarca do órgão. Em exames seriados, CHITKARA *et al.* (1988) observaram polidramnia como primeira modificação sonográfica em fetos acometidos pela DHPN, seguindo-se-lhe o aumento da espessura placentária. Alguns autores, no entanto, não julgam o crescimento da espessura placentária sinal confiável de DHPN grave. Utiliza-se, como limite máximo de normalidade para a espessura placentária, até 10mm além da idade gestacional em semanas, ou seja, para uma prenhez de 20 semanas, seria considerada normal placenta cuja espessura atinja no máximo 30mm. Desnecessário sinalar que a medida da espessura placentária deverá ser realizada em plano perpendicular ao eixo placentário, ao nível da inserção do cordão umbilical.

Classificação Ultra-Sonográfica do Estágio da DHPN

Tendo por base as alterações havidas nos fetos acometidos pela DHPN e passíveis de detecção ultra-sonográfica, foram propostas classificações do grau de comprometimento do concepto, de acordo com os achados sonográficos (FONSECA *et al.*, 1991). Não se entenda, contudo, que a DHPN ocorra de forma regular, seguindo passos sucessivos, ou que se enquadre rigorosamente em qualquer classificação. NICOLAIDES *et al.* (1988) demonstraram que medidas sonográficas, não importa sua precisão, não têm grande utilidade em quantificar a anemia fetal. É o propósito das classificações apenas ilustrar os níveis do acometimento fetal e padronizar os resultados para fins de comparação, demais de apoiar a formulação do prognóstico.

Dividem-se os fetos em 5 classes, de acordo com os parâmetros encontrados à ultra-sonografia. Na **classe 0** estão os produtos que não apresentam "marcadores" sonográficos de anemia, não requerendo, afastada a possibilidade de sua existência através da cordocentese, tratamento *in utero*. A **classe 1** inclui os casos onde há aumento da espessura placentária (maior que 4cm) e/ ou polidramnia, sendo comprovada a anemia

fetal quando da realização de cordocentese. São hidróticos leves (**classe 2**) os fetos que apresentam ascite em graus variados, considerada a presença de lâmina de líquido na cavidade abdominal, com dimensão maior que 5mm no corte transversal do abdome. Nesse grupo, o tratamento pela TIV oferece bons resultados (HARMAN, 1991). A **classe 3** abrange os casos considerados hidróticos graves, onde a ultra-sonografia revela derrame pleural e pericárdico, podendo atingir estágio de anasarca. Esses fetos, no entanto, ainda apresentam oxigenação adequada do sistema nervoso central (SNC), avaliada pela cardiotocografia basal e pelo perfil biofísico fetal (PBF), que se mostram normais. Os fetos terminais (**classe 4**) exibem, além dos sinais sonográficos de hidropisia, alterações na CTG e no PBF, posto que os teores de oxigênio no SNC são inadequados.

Parece indiscutível haver sobreposição significativa entre fetos com a mesma classificação sonográfica e onde não seja possível estabelecer os teores da hemoglobinemia através de achados ultra-sonográficos apenas.

A alegada sobreposição entre as classes da DHPN e as medidas da hemoglobina, nas amostras de sangue fetal, salienta

a importância de recolher qualquer informação disponível acerca de um feto, antes de estabelecer-lhe o prognóstico, traçar-lhe a terapêutica ou decidir-se pela interrupção da gestação (HARMAN, 1991).

CARDIOTOCOGRAFIA. Embora importante método na avaliação da gestação de alto-risco, não se tem mostrado de grande valia na DHPN, visto que só se altera em fetos gravemente anemiados, hidrópicos, onde as medidas terapêuticas já não seriam tão eficazes para reduzir-lhe a morbiletalidade (FONSECA *et al.*, 1991). A presença de traçados terminais (lisos, sinusóides, com dips tardios) corresponde a fetos gravemente atingidos pela DHPN. Em contrapartida, podemos, não raro, encontrar conceptos com traçados do tipo reativo e já gravemente acometidos pela DHPN.

PERFIL BIOFÍSICO FETAL. O perfil biofísico fetal (PBF), que lhe avalia o bem-estar, permanece normal (8-10) numa ampla faixa da DHPN, demonstrando-se, com isso, que o conceito dispõe de capacidade para manter sua homeoéstase, apesar do grave

comprometimento hematológico. Um PBF menor ou igual a 4 indica quadro grave, quase exclusivo de fetos com evidências estruturais de hidropisia. A volta de atividade em fetos após as transfusões intravasculares reforça a importância do PBF no período pós- transfusional.

MÉTODOS INVASIVOS

Para melhor avaliar o grau de anemia fetal, visto que a propedêutica ultra-sonográfica e a imunematológica não são suficientes para predizê-la, recorre-se aos métodos invasivos.

Amniocentese. Consiste na obtenção de amostra de líquido amniótico através de punção guiada pelo ultra-som. Em 1956, BEVIS verificou que a concentração de bilirrubina no líquido amniótico, determinada pela espectrofotometria, em pacientes Rh-negativo sensibilizadas, mostrava correlação com a gravidade do processo hemolítico fetal.

Com base nos trabalhos de LILEY (1961, 1963), o grau de anemia fetal vem sendo aferido de forma indireta pela espectrofotometria do líquido amniótico (DO 450nm). De acordo com a concentração de bilirrubina, é a terapêutica norteadada. No entanto, a espectrofotometria do líquido amniótico constitui medida indireta, não sendo fidedigna na avaliação do comprometimento fetal, em especial no segundo trimestre, quando aumenta a sua imprecisão (NICOLAIDES, 1986a).

Atualmente, pela existência de centros de referência para a propedêutica e terapêutica fetais, raramente há justificativa para recorrer-se à amniocentese. Com o emprego do Doppler das artérias cerebrais é possível prever a existência de anemia fetal de maneira inócua e precisa. Havendo indícios de anemia grave, não há amparo para sua realização, visto que ela irá apenas tentar – e de maneira imprecisa – predizer o grau de anemia do concepto.

Alguns autores apontam como indicação solitária da amniocentese na DHPN a possibilidade de determinação do Rh fetal, por técnica de PCR. Entretanto também aqui não se há-de eximir a semiótica de realizá-la apenas com o intuito de pesquisar o Rh fetal quando a amniocentese está alvitrada por outros motivos (cariotipagem, pesquisa de infecção fetal).

Determinação do Rh fetal

A determinação do Rh fetal através da técnica de PCR pode ser cogitada quando paciente Rh-negativo, sensibilizada. tiver de ser submetida a biopsia de vilo corial ou amniocentese,

para estudo citogenético ou pesquisa de infecção fetal, *exempli gratia*. Não haveria, no nosso entendimento, razão para proceder-se a biopsia de vilo corial ou amniocentese apenas para determinar o Rh fetal, mas não se deixará de determiná-lo quando é a paciente submetida a um desses procedimentos com outros fins. Sua utilidade reside no fato de, em se tratando de produto Rh-negativo, não haver necessidade de acompanhamento intensivo do mesmo; já em casos de concepto Rh-positivo, vale lembrar, de gestante aloimunizada, o acompanhamento será, por certo, amiudado.

Cordocentese. Introduzida por DAFFOS em 1983, consiste na punção do cordão umbilical, com agulha fina, pela via transabdominal e guiada pela ultra-sonografia (Fig. 1). Na DHPN, substituiu a amniocentese na avaliação do grau de anemia fetal, relegando-a a segundo plano. Com a amostra de sangue conseguimos, de maneira direta, determinar o hematócrito fetal, sua hemoglobinometria, o tipo sangüíneo, o teste de Coombs

direto e a contagem de reticulócitos. Correlacionam-se assim tais parâmetros com o normal esperado para cada idade de gravidez.

FIGURA 1 – CORDOCENTESE

Classificação bioquímica do estágio da DHPN

De acordo com o encontrado na análise do sangue fetal obtido por cordocentese, WEINER *et al.* (1991) propuseram **classificação bioquímica** do feto na DHPN. No seu estudo original, consoante os valores do hematócrito, a contagem de reticulócitos e o teste de Coombs direto do sangue fetal obtido

por cordocentese, foram identificados 4 padrões, a saber: **Padrão 1** - Fetos com menor risco de desenvolvimento de anemia (Hct menor que 30%), apresentaram, quando da cordocentese, contagem normal de reticulócitos e teste de Coombs direto negativo e/ ou apenas traços. O acompanhamento, nesse grupo, foi somente ultra-sonográfico até o termo. À época do parto não se observou anemia nos recém-nascidos. **Padrão 2** - Fetos com risco intermediário de apresentarem anemia. A cordocentese, que foi repetida após 5 a 6 semanas, revelou Hct normal, Coombs direto com títulos de 1+ ou 2+, contagem de reticulócitos normal ou baixa. Foram realizadas ultra-sonografias com intervalos entre duas e três semanas. O parto ocorreu com 38 semanas, sendo necessária a realização de TIV em alguns fetos desse grupo. **Padrões 3 e 4** - Considerados de alto-risco para o aparecimento e progressão da anemia, mostraram, à época da cordocentese, Hct normal ou baixo (porém acima de 30%), Coombs direto com títulos superiores a 3+ e/ ou contagem de reticulócitos superior ao percentil 97,5. As cordocenteses foram repetidas com intervalos de uma a duas semanas, realizando-se exames ultra-sonográficos entre os procedimentos.

À medida que se agrava o comprometimento do produto, tornam-se necessários exames sonográficos mais amudados e as cordocenteses devem de ser menos espaçadas. As TIV também se fazem mais imperiosas, maior o comprometimento do concepto.

Fundamental pôr sublinha na extraordinária importância da cordocentese na terapêutica da DHPN, com a **TIV**, que veio substituir, com bom êxito, as transfusões intraperitoneais, outrora realizadas como procedimento de escolha no tratamento da DHPN (LILEY, 1963). As hemátias injetadas na cavidade peritoneal têm sua absorção principal através dos vasos linfáticos subdiafragmáticos, que se drenam para o ducto linfático direito, atingindo finalmente a grande circulação fetal. A via intraperitoneal de transfusão não é, de forma alguma, desprovida de risco, pela possibilidade de determinar complicações intraperitoneais, assim irritativas como mecânicas (compressivas) (HARMAN *et al.*, 1990). Com relação à absorção das hemátias injetadas na cavidade peritoneal, ela se faz de forma parcial e lenta (cerca de 8 a 12 dias), sendo o seu valor em fetos moribundos questionável, vistos os poucos resultados oferecidos,

talvez explicados pela diminuição ou abolição dos movimentos respiratórios fetais quando do seu grave acometimento, fator fundamental para a absorção das hemátias transfundidas (MENTICOGLOU *et al.*, 1987).

A cordocentese revolucionou a terapêutica da DHPN, posto que possibilitou, pelo acesso direto à circulação fetal, a realização das TIV, hoje consideradas a forma de tratamento mais precisa nos fetos anêmicos, e tornando obsoleta a via intraperitoneal (PLECAS *et al.*, 1990).

A realização das TIV faz-se, preferencialmente, através da veia umbilical, podendo-se também recorrer à utilização do segmento intra-hepático do vaso, no interior do abdome fetal (BANG *et al.*, 1982; CRESPIGNY *et al.*, 1985). Com respeito às indicações das TIV, utilizam-se os critérios sonográficos, dopplerfluxométricos e hematimétricos.

O cálculo do volume de sangue a ser transfundido é feito tomando-se por base o hematócrito fetal inicial, o do sangue transfundido e a idade gestacional (NICOLAIDES & RODECK, 1987). Na prática, após 2/3 do volume estimado terem sido transfundidos, determina-se o micro-hematócrito fetal ou sua

hemoglobinometria e, corrigida a anemia ($Hct \geq 45\%$ ou $Hb \geq 15$ g/dl), remata-se o procedimento (FONSECA *et al.*, 1991).

A curarização do conceito a fim de imobilizá-lo tem sido preconizada por muitos (CRESPIGNY *et al.*, 1985; COPEL *et al.*, 1988b; FONSECA *et al.*, 1991) e é por nós sistematicamente adotada.

A determinação do intervalo entre as transfusões leva em consideração o fato do Hct fetal cair, em média 1% ao dia, após a TIV. A monitoração ultra-sonográfica, pela CTG e pelo Doppler tem o objetivo de surpreender possível agravamento da anemia fetal, indicando a TIV antes do prazo anteriormente previsto.

BERKOWITZ *et al.* (1988) referem a utilização do besilato de atracurônio e sinalam o uso de betamimético, preferindo a transfusão à exangüinotransfusão no tratamento da DHPN. A opção não é a de outros autores, em especial nos casos de *hydrops fetalis*, onde há-de evitar-se qualquer sobrecarga a um coração já insuficiente (GRANUM *et al.*, 1988; CHRISTMAS *et al.*, 1990).

Embora a TIV pareça ser a técnica que exhibe os melhores resultados, mesmo nos casos graves de eritroblastose fetal,

quanto mais precocemente for o tratamento instituído, evitando-se assim o surgimento de hidropisia fetal, bem auspiciosas as taxas de sobrevivência dos conceptos, com diminuição da morbiletalidade neonatal (FONSECA *et al.*, 1991).

Estando a placenta em posição favorável (parede anterior do útero), os riscos da cordocentese são menores que nos casos de localização posterior, onde se faz geralmente necessária uma punção de alça de cordão, que tem como maior complicação o sangramento, ainda mais grave tratando-se de feto anêmico.

Como referido, passado o entusiasmo com a novidade do método, não mais se indica atualmente a cordocentese apenas para ter certeza de não estar feto anêmico. Procuram-se outros sinais de anemia do conceito, seja pelo ultra-som ou principalmente pelo Doppler das artérias cerebrais médias, que lhe reforçarão a necessidade, agora não só diagnóstica mas terapêutica.

DOPPLER

O Doppler constitui exame ultra-sonográfico não-invasivo, inócuo para a gestante e para o feto e que possibilita avaliar as velocidades de fluxo nos vasos e calcular sua resistência. A utilização do Doppler pulsátil, sobretudo acoplado ao ultra-som com mapeamento colorido, permite sejam estudados, com precisão, os pequenos vasos da circulação fetal e placentária. Por ser método recente, suas aplicações em Obstetrícia e, em especial na DHPN, vêm se firmando a cada dia, vistos os resultados animadores que se têm obtido com os estudos em inúmeros centros mundiais (KIRKINEN *et al.*, 1983; FUMIA *et al.*, 1984; JOUPPILA & KIRKINEN, 1984; RIGHTMIRE *et al.*, 1986; DE VORE *et al.*, 1987; WARREN *et al.*, 1987; COPEL *et al.*, 1988a; COPEL *et al.*, 1988b; COPEL *et al.*, 1989; STEEL *et al.*, 1989; RIZZO *et al.*, 1990).

Os trabalhos realizados com o Doppler dividem-se em estudos da resistência ao fluxo na circulação placentária e na circulação fetal.

Para o entendimento do emprego do Doppler no diagnóstico da anemia fetal, torna-se necessário compreender os

mecanismos fetais em resposta à anemia. Em primeiro lugar ocorre diminuição da viscosidade sangüínea, pela menor concentração de glóbulos vermelhos na circulação, conseqüente à hemólise. A anemia leva à hipoxia tissular, com diminuição da pO₂ e conseqüente vasodilatação periférica. Pela estimulação de quimiorreceptores ocorre aumento da contratilidade miocárdica e todos esses eventos promovem aumento do débito cardíaco, configurando o quadro de hiperdinamia, que pode ser percebida não obstante o território fetal estudado. O feto anêmico tende a apresentar valores de VS_{max} acima do limite máximo esperado para determinada idade gestacional.

Quando o déficit de hemoglobina ultrapassa 5g/ dl, extingue-se a reserva funcional do aparelho cardiovascular, não havendo mais como aumentar o débito cardíaco. Ao nível do fígado percebe-se hipertensão no sistema porta, favorecida pela infiltração hepática por ilhas de hematopoese extramedular. Além disso, o feto apresenta-se com diminuída quantidade de proteínas, pelo consumo excessivo na produção de novas células. Esses fatores justificam o surgimento da hidropisia fetal, que corresponde aos graus mais avançados de anemia fetal.

Nessa fase, além de aumento da VS_{max} nos vasos arteriais, identifica-se também alteração no território venoso, o que denota insuficiência cardíaca fetal.

As pesquisas realizadas por RIGHTMIRE *et al.* (1986), utilizando o Doppler da **artéria umbilical** mostraram correlação significativa inversa entre o índice de resistência (RI) e o Hct fetal obtido por fetoscopia. Sugeriu-se que isso se vinculasse à obstrução de capilares placentários por eritroblastos fetais volumosos.

Estudos da **artéria uterina** (COPEL *et al.*, 1988a) não mostraram diferença em valores de relação sístole/ diástole (A/B), índice de pulsatilidade (PI) e RI, entre fetos normais e hidrópicos, o que não sustenta o argumento da sua importância no acompanhamento da DHPN.

KIRKINEN *et al.* (1983) indagaram o fluxo no **segmento intra-hepático da veia umbilical** e encontraram correlação significativa entre aumento daquele fluxo e diminuição do Hct fetal. No entanto, GRIFFIN *et al.* (1983) desaconselham medidas do fluxo, vez que implicam na obtenção de área seccional

transversal do vaso e estimativa do peso do feto, parâmetros passíveis de grandes erros de sistematização.

RIGHTMIRE *et al.* (1986) pesquisaram a velocidade média na veia umbilical intra-hepática imediatamente antes de transfusão sanguínea e não encontraram correlação com o Hct fetal. Os mesmos autores avaliaram a velocidade média na veia cava inferior, sem contudo obterem correlação significativa com o Hct fetal.

RIGHTMIRE *et al.* (1986) estimaram a velocidade média na aorta torácica descendente do feto, consignando significância entre os valores obtidos em produtos normais e os acometidos pela DHPN, com relação inversa significativa entre velocidade média e Hct. Análise de regressão múltipla levou os autores a encontrarem modelo de predição do Hct fetal a partir da velocidade média (Vm) e do índice de resistência (RI) da artéria umbilical, o que é feito através da fórmula:

$$\text{Hct} = -1,07 \times \text{Vm} + 895,75 \times \text{RI} - 707,72 \times \text{RI}^2 - 219,91$$

O erro médio do Hct previsto foi 3,8%, com erro sistemático de + 3%.

BILARDO *et al.* (1989) também aferiram a velocidade média na aorta de conceptos anêmicos, imediatamente antes da cordocentese, anotando correlação entre valores alterados do Doppler e a gravidade da anemia.

Aceitando-se que na anemia não há modificação do calibre dos vasos, um aumento na velocidade reflete expansão no fluxo. Isso pode confirmar a predição de um modelo matemático: na anemia fetal compensada o DC se amplia para manter perfusão tecidual adequada. A correlação entre anemia e débito cardíaco (DC) pode ser mediada por acréscimo no volume corrente, conseqüente a: baixa viscosidade que promove incremento no retorno venoso; vasodilatação periférica pela hipoxia; majoração da contratilidade miocárdica por estímulo de quimioceptores. Quando o déficit de Hb supera 7g/dl ocorre descompensação cardíaca, provavelmente pela hipoxia e acidose láctica associadas e diminuição do retorno venoso pela infiltração do parênquima hepático com tecido hemopoético.

Na predição de anemia fetal, o diagnóstico sonográfico de hidropisia identifica grupo de conceptos onde o *déficit* de Hb é maior que 7g/dl. Na ausência de hidropisia, o achado de velocidade média alterada na aorta fetal sugere anemia; ao revés, o encontro de valores normais afasta a hipótese (BILARDO *et al.*, 1988).

COPEL *et al.* (1988a) mediram a velocidade sistólica máxima da aorta fetal em 24 fetos imediatamente antes da cordocentese e elaboraram uma série de fórmulas para predizer se o Hct fetal se encontrava acima ou abaixo de 25%. A maior exatidão foi obtida em fetos não-transfundidos, através da equação:

$$\text{Hct} = 7,78 - 0,088 \times \text{VSmax aorta} + 0,968 \times \text{IG} \quad (-10,91 \text{ quando há hidropisia})$$

Em casos de transfusões subseqüentes, outras fórmulas tiveram de ser usadas, presumivelmente por motivo das diferentes propriedades do sangue adulto na circulação fetal.

Estudos realizados no *King's College Hospital*, Londres (BILARDO *et al.*, 1989) mostraram comportamento semelhante nas **carótidas comuns do feto**, sugerindo que, nos produtos anêmicos, o aumento na velocidade da carótida comum esteja subordinado à elevação do DC pela anemia, contrariamente ao efeito de redistribuição do fluxo mediada por quimioceptores, como ocorre no modelo toxêmico/ crescimento intra-uterino retardado (CIR), onde está presente a centralização fetal (MONTENEGRO & REZENDE FILHO, 1994).

Alguns autores estudaram a **circulação cardíaca fetal** com o Doppler (FUMIA *et al.*, 1984), encontrando uma reversão significativa na relação E/A na onda da válvula tricúspide. Em fetos normais os dois picos apresentam uma forma de "M", enquanto em fetos anêmicos há predomínio do pico E, sugerindo que na anemia fetal existe pré-carga aumentada no átrio direito. COPEL *et al.* (1988c) encontraram elevação significativa no débito cardíaco combinado em fetos anêmicos, quando comparados aos normais. Os maiores valores foram obtidos antes da primeira transfusão, mas o aumento no DC não parece correlacionar-se com o grau de anemia. O DC medido antes de

transfusões subseqüentes não divergiu, consideravelmente, dos valores encontrados nos fetos normais. A complacência cardíaca fetal é muito menor que na vida pós-natal e provavelmente limitada à capacidade que tem o feto em aumentar a sua função ventricular.

Imediatamente após transfusões intraperitoneais, KIRKINEN *et al.* (1983) e WARREN *et al.* (1987) consignaram acentuação temporária no fluxo venoso umbilical e diminuição gradual subseqüente para os valores normais. Foi sugerido que a diminuição gradual do fluxo, coincidindo com a resolução da ascite, era resultado da absorção do sangue transfundido e da correção da anemia fetal.

Em seguida a exangüinotransfusões intra-uterinas, COPEL *et al.* (1988a) não encontraram diferença na resistência ao fluxo em artérias uterinas e umbilicais, bem como velocidade sistólica máxima aórtica, em comparação aos valores obtidos antes desses procedimentos.

A repercussão das TIVs no Doppler fetal foi promover queda de velocidade na aorta torácica descendente, bem como na carótida comum, fenômeno mais notado na aorta. Ambas,

contudo, parecem decorrer da redução do DC após a TIV, pelo aumento nos teores da Hb e da viscosidade sangüínea, diminuição do retorno venoso e melhoria da oxigenação tecidual, com declínio dos efeitos vasodilatadores e cardioestimulatórios da hipoxia. Alternativamente a baixa no DC pode decorrer de falência cardíaca congestiva, pela sobrecarga na circulação fetal ou cardioinibição pela elevação na atividade baroreceptora.

Em conclusão, na DHPN existem correlações significativas entre o grau de anemia fetal e os parâmetros dopplerfluxométricos de aumento da velocidade na aorta torácica descendente e carótida comum do feto, bem como elevação do fluxo na veia umbilical. As melhores correlações são encontradas em fetos não-transfundidos. Tais parâmetros são úteis na identificação dos fetos anêmicos, tornando possível determinar o cronograma das cordocenteses. Demais, medidas seriadas semanais podem surpreender fetos transfundidos que estejam a desenvolver anemia rápida, não-esperada.

Os estudos com o Doppler serviram para elucidar o nosso entendimento acerca das respostas cardiovasculares do feto à hipoxemia anêmica e à expansão volumétrica sangüínea. O

método tende a se tornar útil na avaliação e no seguimento desses fetos.

_____Proposição

O objetivo do presente trabalho é avaliar os resultados do acompanhamento de gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, quando submetidas a um protocolo minimamente invasivo, fundamentado no Doppler da artéria cerebral média fetal, onde a investigação invasiva só foi realizada quando da presença de hiperdinamia fetal.

_____Revisão da literatura

HISTÓRICO

Conhecida de alguns séculos, atribui-se a uma parteira francesa, Louise Bourgeois, ter relatado a doença hemolítica perinatal (DHPN), em 1609, ao descrever o nascimento de gêmeos: o primeiro, grandemente edemaciado (*hydrops fetalis*), morre de imediato, o segundo apresentando icterícia intensa (*icterus gravis*), também faleceu, em opistótono, dias depois (BOWMAN, 1997).

A causa de DHPN foi determinada por LEVINE (1941) depois da descoberta do sistema Rh por Landsteiner & Weiner, em 1940. Certa puérpera, após dar à luz natimorto hidrópico, experimentou grave reação em seguida a transfusão com o sangue do marido. Verificou-se posteriormente, tratar-se de mulher Rh (D)-negativo com poderoso anticorpo contra as hemátias Rh-positivo do sangue que recebera.

No início dos anos 40, quando a mortalidade perinatal no Canadá era de mais de 40 por 1000 nascimentos, 10% dessas mortes eram atribuídas à DHPN.

Nos Estados Unidos, a causa mais freqüente de aloimunização da gestante é aquela à hemátia fetal. A aloimunização materna decorre, fundamentalmente da sensibilização ao antígeno D do sistema Rh. Todavia, mais de 50 antígenos hemáticos, incluindo antígenos irregulares, estão implicados na DHPN. É a aloimunização a antígenos irregulares usualmente causada por transfusões sangüíneas, incompatíveis, vez que o sangue só é rotineiramente testado para os sistemas Rh e ABO.

A incidência de aloimunização materna a antígenos clinicamente significantes é estimada em 25 por 10.000 nascidos-vivos. Esses antígenos continuam a constituir preocupação porque a profilaxia com imunoglobulina só previne o tipo D.

A amniocentese foi utilizada para detectar a anemia fetal na DHPN nos últimos 40 anos, mas a cordocentese só foi mais recentemente, assim para o diagnóstico como para tratamento da anemia fetal. Esses dois procedimentos, embora de valor inestimável, são invasivos e associados a diversos riscos para o concepto.

A curva de LILEY foi criada para avaliar a alteração na densidade ótica (DO) a 450m μ (Δ DO 450) a partir de 27 semanas de gestação (LILEY, 1961). Há, todavia, objeções ao seu uso: 1. Não há números consistentes quanto a frequência ótima na repetição dos exames. 2. A curva parece não funcionar antes de 27 semanas (NICOLAIDES *et al.*, 1986a; RAHMAN *et al.*, 1998). 3. Ela é sem utilidade nos casos de aloimunização Kell (BERKOWITZ *et al.*, 1982; VANGHAN *et al.*, 1994).

Embora a cordocentese reflita acuradamente o estado hematológico fetal, ela está associada a complicações, *e.g.*, infecção, sangramento, bradicardia do concepto, rotura prematura das membranas e óbito. Se a colheita inicial não demonstrar anemia, o tempo para a repetição do procedimento não está estabelecido, consoante acima referido. Demais disso, tanto a cordocentese como a amniocentese, mas especialmente a primeira, pioram a sensibilização materna (BOWMAN *et al.*, 1994; NICOLINI *et al.*, 1988; MACGREGOR *et al.*, 1991).

BOWMAN (1997) salienta que através dos recursos citados, combinados à avaliação do feto pelo ultra-som e determinação do seu fator Rh pelo PCR no líquido amniótico

(PCR-LA) a mortalidade perinatal por DHPN em Manitoba (Canadá), decresceu de 100 por ano em 1940, para 1 a cada 3 anos nos meados de 1990.

Estudos sobre a fisiopatologia da DHPN mostram que manifestada a anemia fetal a sua hemodinâmica se caracteriza pela hiperdinamia (NICOLAIDES, 1989; HECHER *et al.*, 1995, NICOLAIDES *et al.*, 1988), em virtude da diminuição da viscosidade sangüínea (VYAS *et al.*, 1990).

Inúmeras revisões têm sinalado que diversos vasos fetais e placentários foram utilizados para estudar a anemia fetal na DHPN (WARREN *et al.*, 1987; BILARDO *et al.*, 1989; NICOLAIDES *et al.*, 1986a). Todavia, entre todos o mais prestimosos foi a artéria cerebral média (ACM), mais especificamente a sua velocidade sistólica máxima (VSmax).

QUEENAN (2001) considera a incompatibilidade Rh como exemplo expressivo do progresso em Medicina Perinatal. Eis marcos fundamentais: profilaxia imune-Rh, teste de Coombs materno, espectrofotometria do líquido amniótico (DO 450), transfusão intrabdominal, avaliação pelo ultra-som, cordocentese e transfusão intravascular (TIV), PCR-Rh no líquido amniótico e

Doppler da ACM (VSmax). Nas últimas décadas as incógnitas da DHPN foram quase desvendados. O risco de imunização pelo fator Rh reduziu-se de 14 para 0,16% e o de perda fetal de 50 para 4-6% em gestações imunizadas.

DOPPLER DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

Grupo de Mari

Os trabalhos de Mari foram os pioneiros utilizar o Doppler da artéria cerebral média (ACM) na DHPN.

MARI *et al.* (1990) investigam com o Doppler, antes e após a correção da anemia fetal na aloimunização Rh, o índice pulsátil (PI) da ACM, carótida interna, artéria cerebral anterior, aorta torácica, aorta abdominal, artéria renal, artéria femoral e artéria umbilical. Não foram observadas diferenças significativas entre os PI dos vasos estudados antes e após a correção da anemia fetal. Os dados sugerem que o PI não pode ser utilizado como parâmetro da anemia fetal na faixa do hematócrito estudado.

Por outro lado, MARI *et al.* (1995) relatam que a confiabilidade do Doppler da ACM, mais especificamente da velocidade sistólica máxima (VSmax), em predizer a anemia fetal foi de 100% com especificidade de 50%. Em fetos normais a VSmax ACM aumenta com a evolução da gravidez e se correlaciona inversamente com o hematócrito fetal.

Consequentemente, a VSmax ACM pode ser utilizada no diagnóstico da anemia fetal como técnica não-invasiva, reduzindo cordocentese, transfusões intravasculares (TIV) e, naturalmente o número de complicações. A vantagem em se estudar a ACM é que ela pode ser interrogada com ângulo de insonação de 0%, não necessitando de correção para o cálculo da VSmax (MARI *et al.*, 1989).

MARI *et al.* (1997) evidenciaram que o aumento do hematócrito fetal significativamente reduz a VSmax ACM, suportando a hipótese de que o Doppler serviria para o diagnóstico da anemia fetal.

MARI & Grupo Colaborativo (2000) investigando fetos anêmicos pela aloimunização Rh, calcados em critérios tradicionais, concluem que 70% dos fetos submetidos à cordocentese eram não-anêmicos ou anêmicos leves e por isso desnecessariamente puncionados.

DETTI *et al.* (2001) mostram que a VSmax ACM é alternativa válida à amniocentese e à cordocentese para indicar a transfusão intravascular (TIV) tanto em fetos nunca transfundidos como naqueles já submetidos a esse tratamento. A conduta

evitaria procedimentos desnecessários e preservaria o feto de muitas complicações potenciais.

A VSmax ACM diagnostica anemia moderada e grave em fetos não-transfundidos com sensibilidade de 100% e falso-positivo de 10%. O exame também seria prestimoso para prever-se o tempo necessário à 2ª transfusão (DETTI *et al.*, 2001). Uma das limitações da VSmax ACM é a de que ela diagnostica anemia leve com sensibilidade de apenas 83%.

MARI *et al.* (2002) utilizando a VSmax ACM em fetos com DHPN anotam que o erro entre a hemoglobina fetal esperada e a observada pode ser grande em conceptos não-anêmicos ou com anemia leve. Quando a anemia se agrava, todavia, o erro diminui. Em fetos anêmicos a alteração no hematócrito determina modificações correspondentes na viscosidade sangüínea e na liberação de oxigênio aos tecidos. Aumento do débito cardíaco e vasodilatação são os mecanismos principais de que o feto lança mão para manter a oxigenação nos diversos órgãos. É possível que quando o feto tem anemia leve apenas modificações não-significativas ocorram na sua hemodinâmica, por conseguinte o Doppler não se altera. Na

anemia grave as modificações da VSmax ACM tornam-se significativas e proporcionais às alterações consignadas na queda da hemoglobina.

STEFOS *et al.* (2002) atestam na investigação em apreço, a redução da VSmax ACM após a correção da anemia com a TIV. A correção da anemia fetal reduz e normaliza os valores da VSmax ACM em fetos nunca transfundidos ou com transfusão prévia. A velocidade sangüínea reduz-se após a transfusão seja pelo aumento da viscosidade sangüínea seja pelo acréscimo da concentração de oxigênio no sangue fetal.

Em estudo recente, ZIMMERMANN *et al.* (2002) determinam prospectivamente o valor da VSmax ACM para detectar o feto com risco de anemia pela aloimunização Rh e a necessidade de testes invasivos, que foram evitados em 83% das pacientes.

Ainda do grupo de Mari, mas não especificamente enfocando a VSmax ACM são os estudos investigando a velocimetria Doppler do sistema venoso porta (d' ANCONA *et al.*, 1997) e o ângulo de desaceleração da ACM (BAHADO-SINGH *et al.*, 2000).

Trabalhos no Brasil

Embora viéssemos trabalhando na VSmax ACM desde 1996 (CARMO *et al.*, 1998), o estudo mais recente entre nós é o de CARMO (2001) que avalia a correlação desse parâmetro fluxométrico com os níveis de hemoglobina total em três grupos de gestantes com fetos em risco para a anemia: 1. Grupo de fetos não-transfundidos. 2. Grupo de fetos transfundidos previamente. 3. Grupo de fetos hidrópicos. Conclui que a VSmax ACM é forte preditor de anemia fetal especialmente em fetos não-transfundidos. O nível de corte adequado para todos os grupos estudados no rastreio da anemia leve/ moderada foi o de + 1 múltiplo do erro padrão (MEP). Para os casos de anemia grave, o valor da VSmax ACM foi de + 1,5 MEP em fetos sem transfusão prévia e de 2,0 MEP em fetos com transfusões anteriores.

Outros trabalhos

VEILLE *et al.* (1993) em fetos normais estudam longitudinalmente valores fluxométricos da ACM durante a

gravidez. Concluem que a velocidade média, a VSmax e o diâmetro do vaso aumentam significativamente com o evoluer da gestação. Por outro lado, o percentual do débito cardíaco fetal que se dirige à ACM não se altera significativamente durante a gravidez.

TEIXEIRA *et al.* (2000) concluem que a VSmax da ACM correlaciona-se com o Hct fetal e é um instrumento utilíssimo na prática clínica para a detecção da anemia fetal.

ABDEL-FATTAH *et al.* (2001) através da velocidade média da ACM propõem identificar a anemia fetal em casos de hidropisia imune e não-imune. A sensibilidade da velocidade média aumentada em anunciar a anemia fetal foi de 91%, com especificidade de 100%. Esses achados podem ser úteis para aconselhar e tratar a causa da hidropisia fetal sem esperar o sangue para a TIV em pacientes que provavelmente não estariam anêmicas e freqüentemente evitar dois procedimentos naqueles que necessitam a TIV.

DELLE CHIAIE *et al.* (2001) predizem a anemia fetal pela VSmax ACM em gestações complicadas por aloimunização (D e outros) e infecção por parvoviro B19. A VSmax é método

fidedigno para prenuciar a anemia fetal não somente em fetos antes da 1ª transfusão, mas também naqueles submetidos a uma ou mais transfusões. A sensibilidade e a especificidade da VSmax ACM antes da 1ª transfusão em preduzer qualquer grau de anemia foi de 73,1% e 81,5% no grupo aloimunizado e de 100% e 100% no grupo com infecção por parvoviro B19, respectivamente.

--- Material e método

Foram selecionadas 37 gestantes Rh-negativo, com teste de Coombs indireto positivo, provenientes do Ambulatório da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ), entre janeiro de 2000 e março de 2002, que aceitaram fazer parte deste protocolo de acompanhamento.

Consoante com critérios de seleção previamente estabelecidos, incluímos na presente investigação, pacientes com prenhez única e idade gestacional variando entre 16 e 38 semanas por ocasião do primeiro exame.

Foram realizados os seguintes exames através do laboratório “*Hematologistas Associados*”, instituição privada localizada no Rio de Janeiro, responsável também pelo preparo do sangue utilizado no tratamento dos fetos comprometidos:

- Determinação do grupo sangüíneo (sistemas ABO, Rh e Kell)
- Fenótipo (antígenos Rh e Kell)
- Pesquisa de anticorpos irregulares (Coombs indireto), com a utilização dos painéis de hemátias Triacel I e II da Biotest, DiaCell I + II da Diamed cartão de gel # 45151.03.x. Foram investigados os anticorpos correspondentes aos antígenos:

D, C, E, c, e, f, K, k, Kp^b, Js^b, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, Le^a, Le^b, P₁, M, N, S, s, Lu_b, Di^a, Xg^a.

- Identificação dos anticorpos e sua respectiva titulação

Todas as pacientes incluídas no estudo apresentaram anticorpo do tipo anti-D, com títulos variáveis.

Nas 37 pacientes, os exames biofísicos foram realizados por observador único, o autor da Tese, no Setor de Medicina Fetal da ME-UFRJ Clínica de Ultra-Sonografia Botafogo, Rio de Janeiro, utilizando aparelho de ultra-sonografia da marca Toshiba, modelo Ecocee, provido de transdutor curvilinear de 3,5 MHz dotado de Doppler pulsátil e mapeamento colorido.

Inicialmente realizou-se varredura sonográfica, para fins de confirmação da idade gestacional e com o intuito de rastrear possível anomalia morfológica fetal, motivo de exclusão do grupo de estudo. O exame ultra-sonográfico teve também o objetivo de tentar identificar parâmetros de comprometimento fetal pela DHPN (placentomegalia, polidramnia, derrames pericárdico e

pleural, ascite ou edema subcutâneo). Na casuística estudada não houve caso de hidropisia fetal.

A duração dos exames variou entre 5 e 15 minutos. Todas as medidas foram feitas em períodos de repouso fetal, aí se incluindo os movimentos respiratórios. Manteve-se o filtro *high pass* do aparelho em 100 Hz. Os sinais do Doppler foram processados pelo analisador do próprio equipamento e mostrados no seu monitor, onde as melhores ondas de velocidade eram selecionadas para o estudo.

O exame com Doppler da artéria cerebral média (ACM) foi realizado através de corte axial do cérebro, abrangendo os tálamos e o cavo do septo pelúcido. O polígono de Willis foi visualizado e a artéria cerebral média de um lado examinado próxima à sua origem na artéria carótida interna, de acordo com técnica proposta por MARI (1989), que observou haver variação da velocidade (para menos) à medida que se distancia da origem do vaso (Fig. 2).

FIGURA 2 – O POLÍGONO DE WILLIS, AO DOPPLER-COLORIDO, E O LOCAL CORRETO DE INSONAÇÃO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA (SETA)

Após a localização dos vasos a serem estudados com o auxílio do mapeamento colorido, acionou-se o Doppler pulsátil para a obtenção das ondas de velocidade. As medições só foram realizadas quando o ângulo de insonação esteve menor que 10° , posto que em ângulos maiores o risco de erro para avaliação de velocidades é agravado.

Os cálculos das velocidades foram feitos automaticamente pelo aparelho, que dispõe de *software* específico para tal fim. Calculamos as velocidades sistólicas

máximas (VSmax) das ondas obtidas no segmento proximal de uma das artérias cerebrais fetais, a localizada de maior proximidade ao transdutor.

Utilizou-se curva de valores da VSmax da ACM propostos por MARI (1995) para o acompanhamento fetal e através deles, pôde-se estimar o grau de comprometimento do concepto e a necessidade de intervenção (Fig. 3).

FIGURA 3 – ZONAS DE RISCO DE MARI PARA ANEMIA FETAL, DE ACORDO COM A VELOCIDADE SISTÓLICA MÁXIMA (VSmax) DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA (ACM), POR IDADE GESTACIONAL EM SEMANAS. AS CURVAS REPRESENTAM OS MÚLTIPLOS DO ERRO PADRÃO (MÉDIA; 0,8 E 2)

De acordo com a Figura 3, pode-se encontrar valores em 3 faixas. Estando a VSmax abaixo da média para a idade gestacional (faixa verde, que corresponde à zona D de MARI), mesmo em pacientes sensibilizadas, não há sinais de hiperdinamia, o que nos permite afirmar não haver anemia fetal grave, que necessite intervenção imediata *in utero*. Nesses casos, repetia-se o exame após 2 a 3 semanas.

A faixa amarela da Fig. 1 corresponde aos valores de VSmax entre a média e + 0,8 múltiplos do erro padrão (MEP) (zona C de MARI) e entre + 0,8 MEP e + 2 MEP (zona B de MARI) para determinada idade gestacional. Tais valores podem estar relacionados ao desenvolvimento de anemia fetal, mas ainda não justificam, pelo protocolo utilizado nesse trabalho, a realização de cordocentese, pois essa provavelmente não encontraria níveis hematimétricos que necessitam transfusão intra-uterina. Tais fetos foram reavaliados em intervalo mais curto (5-10 dias), à conta da possibilidade de ser necessário transfundi-los.

Valores de VSmax acima de + 2 MEP para determinada idade gestacional (faixa vermelha, que corresponde à zona A de

MARI) correlacionam-se com fetos cujo hematócrito é inferior a dois desvios-padrão (negativos) para a idade gestacional em questão, indicando a necessidade de terapêutica imediata. Apenas nesses casos procedeu-se à cordocentese, agora não apenas diagnóstica, mas com a finalidade de tratamento (transfusão intra-uterina), nos casos de anemia comprovada ($Hct < 30\%$, $Hb < 10g/dl$).

Vimos acompanhando as gestantes Rh-negativo sensibilizadas com o Doppler da ACM e só indicamos a primeira cordocentese quando existe respaldo do Doppler (hiperdinamia). Preferimos postergá-la, ao revés, pelo entendermos que, enquanto não houver anemia merecedora de tratamento ($Hct < 30\%$, $Hb < 10g/dl$), além dos riscos associados ao procedimento, poderá ela agravar a aloimunização materna.

PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DA DHPN ADOTADO NA ME-UFRJ

FIGURA 4 – PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO MATERNO FETAL NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL (DHPN) ADOTADO NO SETOR DE MEDICINA FETAL DA MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ

O protocolo de acompanhamento materno-fetal na DHPN (Fig. 4) iniciou-se pela realização do teste de Coombs, dada a possibilidade de haver ou não, na circulação materna, anticorpos anti-Rh em alta concentração (Coombs indireto > 1/8).

Nos casos de ausência de anticorpos anti-Rh (Coombs indireto negativo) faz-se mister o emprego da profilaxia, instrumento valioso no combate à DHPN, pelo impedir que hemátias fetais que porventura tenham atingido a circulação materna, sirvam de estímulo antigênico para essas pacientes. Recomendamos, na ME-UFRJ, a primeira dose (300 microgramas) de imunoglobulina anti-Rh, para todas as gestantes Rh-negativo não aloimunizadas, na 28^a semana. A repetição da profilaxia será realizada até 72 horas após o parto, quando a paciente Rh-negativo não aloimunizada dá à luz produto Rh-positivo (ACOG, 1999).

Na presença de títulos baixos de anticorpos (Coombs indireto $\leq 1/8$), considerada a improbabilidade de comprometimento fetal pela anemia, sugerimos a repetição mensal do procedimento, sem necessidade de acompanhamento fetal através de métodos invasivos ou não.

Quando o Coombs indireto mostrou aloimunização, com títulos acima de 1:8, os fetos foram acompanhados, a partir de 16 semanas, através de exames seriados de ultra-sonografia e Doppler da ACM. Caso a avaliação pelo ultra-som e Doppler não

identificasse sinais de anemia fetal, os exames eram repetidos após intervalos que variaram de 5 a 21 dias, dependendo dos valores de VSmax consignados na ACM. Havendo, todavia, sinais ultra-sonográficos ou dopplervelocimétricos de anemia fetal, indicar-se-ia a primeira cordocentese, agora também provavelmente com fins terapêuticos. A primeira cordocentese, outrora realizada com o mero intuito de investigar os padrões hematimétricos e fazer a tipagem sangüínea do conceito foi, nesse protocolo, utilizada para tratá-lo; confirmada a anemia pela primeira amostra colhida, já preparado o material para a pronta intervenção, realizou-se no mesmo ato a TIV.

Após a cordocentese, procedeu-se à colheita de amostra sangüínea fetal inicial que, demais da tipagem sangüínea fetal, teve por objetivo determinar-lhe as condições hematimétricas (hemoglobina e hematócrito) e os níveis de anticorpos em sua circulação (teste de Coombs direto). Procedeu-se então a sua curarização (usualmente com pancurônio - 0,3mg/ Kg) e à infusão do concentrado de hemátias de acordo com o volume previamente estabelecido. A quantidade de sangue infundida deve respeitar a resposta hemodinâmica fetal – bradicardia

sustentada justifica a abreviação do procedimento, sendo aqui preferível interrompê-lo para que não haja maiores danos (e.g. decesso fetal durante o procedimento). No material estudado não houve, entre as transfusões intra-uterinas, necessidade de transfusões de troca, reservadas aos fetos hidrópicos, pela sua pequena tolerabilidade a uma eventual sobrecarga de volume.

O momento de repetição das transfusões foi identificado através do agravamento dos parâmetros dopplervelocimétricos, ultra-sonográficos e, sobretudo, pela estimativa de queda do hematócrito fetal em 1 a 2% ao dia. Conhecido o hematócrito ao final do procedimento, calculou-se então a época em que os níveis novamente atingiriam valores inferiores a 30%. Tal suposição, aliada ao aumento da VSmax ACM, determinou o momento adequado para a repetição da cordocentese, mais uma vez acompanhada de TIV.

Como o objetivo precípua do trabalho era evitar a cordocentese, quando o exame com o Doppler não indicava TIV (zonas B, C e D), não se determinou o hematócrito fetal.

Por outro lado, toda vez que o exame com Doppler impunha a TIV (zona A de MARI, valores da VSmax ACM

superiores a + 2 MEP), pôde-se confirmar a sua exatidão porquanto aqui sempre se procedia à aferição do hematócrito fetal.

Nessas condições não pudemos avaliar a sensibilidade e a especificidade do exame fluxométrico. Partimos do pressuposto que as investigações de MARI *et al.* (1995) já honestavam a sua eficácia. Por conseguinte, só nos restou estimar a importância do exame com o Doppler na DHPN através do prognóstico fetal, na verdade o que é relevante.

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada pelo cálculo de médias, medianas e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

Para a comparação entre grupos, foram utilizados testes não paramétricos na análise das variáveis contínuas: Teste de Mann-Whitney U para dois grupos independentes e teste de Kruskal-Wallis para mais de duas amostras independentes. Nas comparações entre as proporções utilizamos análises pelo teste exato de Fisher. Adotou-se como nível de significância o valor

0,05 ($\alpha=5\%$). Com isso, níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significativos ($p<0,05$).

Resultados

Foram acompanhadas 37 pacientes, entre 19 e 44 anos de idade, tendo sido a média etática 30,2 anos, com desvio padrão (DP) de 6,2 anos (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 - HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FAIXA ETÁTICA

O número de exames pelo Doppler por paciente variou entre 1 e 16, tendo sido a média de avaliações 6,2; com desvio padrão de 3,8. Em 20 casos (54,1%) foram realizados até cinco exames, em 11 casos (29,7%) entre seis e 10 exames e em seis casos (16,2%) procedeu-se a mais de 10 avaliações por paciente.

O Gráfico 2 mostra a distribuição das pacientes de acordo com o número de gestações. Nota-se que 28 pacientes (75,7%) apresentavam-se entre a 3^a e a 5^a gestação.

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES DE ACORDO COM O NÚMERO DE GESTAÇÕES

No que diz respeito ao número de partos, chama a atenção o número de casos (11 – 29,7%) com apenas um parto anterior e também 11 casos (29,7%) com dois partos anteriores (Gráfico 3). Ou seja, mais de metade das pacientes (59,4%) eram secundíparas ou tercíparas e apenas três pacientes (8,1%) já tinham tido cinco partos.

GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES DE ACORDO COM A PARIDADE

Quando interrogadas sobre seu passado obstétrico, o comprometimento fetal anterior pode ser observado na Tabela 1.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES DE ACORDO COM O TIPO DE COMPROMETIMENTO FETAL NA GESTAÇÃO ANTERIOR

Tipo de comprometimento	Pacientes (%)	
Nenhum	12	(32,4)
Fototerapia	8	(21,6)
TIV	4	(10,8)
Hidropisia	1	(2,7)
Exangüinotransfusão	7	(18,9)
Neomorto	5	(13,5)
Natimorto	6	(16,2)

O somatório é maior que 100%, pois alguns casos tiveram mais de uma forma de comprometimento na gestação anterior.

Por ocasião da primeira avaliação, a idade gestacional variou de acordo com o apresentado na Tabela 2.

TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

Idade gestacional na 1ª avaliação	Pacientes (%)
Até 20 semanas	3 (8,1)
21-24 semanas	10 (27,0)
25-28 semanas	7 (18,9)
29-32 semanas	6 (16,2)
Mais de 32 semanas	11 (29,7)

Pode-se perceber na Tabela 3 que, na época da primeira avaliação, os valores do teste de Coombs indireto variaram entre 1/4 e 1/512, tendo em oito casos (21,6%) sido iniciado o acompanhamento com títulos iguais ou superiores a 1/256.

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM OS VALORES INICIAIS DO TESTE DE COOMBS INDIRETO

Título do teste de Coombs inicial	Pacientes (%)
1/4	2 (5,4)
1/8	3 (8,1)
1/16	7 (18,9)
1/32	7 (18,9)
1/64	5 (13,5)
1/128	5 (13,5)
1/256	4 (10,8)
1/512	4 (10,8)

Ainda com relação à primeira avaliação, a Tabela 4 agrupa os casos de acordo com os valores da velocidade sistólica máxima (VSmax) obtidos através do Doppler das artérias cerebrais médias (ACM), conforme a classificação adotada nesse trabalho.

TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DA VELOCIDADE SISTÓLICA MÁXIMA DA ACM VERIFICADA NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO PELO DOPPLER

Zonas	Pacientes (%)
A	3 (8,1)
B	15 (40,5)
C	8 (21,6)
D	11 (29,7)

Na Tabela 5 os casos estão distribuídos de acordo com a classificação pelo Doppler das ACM e os resultados do teste de Coombs indireto. Nessa tabela estão sinalados com asteriscos os casos em que foi necessária a realização de transfusão intravascular (TIV) durante a gestação.

TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO DA ACM NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO DE ACORDO COM OS TÍTULOS INICIAIS DO TESTE DE COOMBS INDIRETO E A NECESSIDADE DE TIV EM ALGUM MOMENTO DA GESTAÇÃO

Título	Classificação da ACM				TIV (*)
	A	B	C	D	
$\leq 1/8$ (n=5)	0	2	2	1	0
1/16 (n=7)	1*	3	1	2	2
1/32 (n=7)	0	2*	3**	2	3
1/64 (n=5)	0	2	1	2	1
1/128 (n=5)	1*	2	1	1	1
1/256 (n=4)	1*	2	0	1	1
1/512 (n=4)	0	2**	0	2	2

Na Tabela 6 encontram-se listados os casos cuja primeira avaliação ocorreu precocemente (antes da 24ª semana), o que em princípio traduz gravidade do quadro. Nessa tabela faz-se referência à idade gestacional à ocasião do exame, à necessidade de TIV antes de 24 semanas, aos títulos do teste de Coombs indireto e à necessidade de TIV posteriormente.

TABELA 6 – IDADE GESTACIONAL, CLASSIFICAÇÃO DA ACM, NECESSIDADE DE TIV ATÉ A 24ª SEMANA, TÍTULO DO TESTE DE COOMBS NA ÉPOCA E NECESSIDADE DE TIVS POSTERIORES NOS CASOS QUE INICIARAM AVALIAÇÃO ANTES DA 24ª SEMANA

Caso nº	IG	ACM	TIV até 24 sem	Coombs na época	TIVs posteriores (IG da 1ª TIV)
1	24	D	Não	1/128	0
3	19/23	B	Não	1/256	0
6	20/22/23	C/B	Não	1/32	1 (31sem)
9	21	B	Não	1/128	0
15	23	C	Não	1/64	3 (29sem)
17	24	A	Não	1/256	3 (28 sem)
19	22/24	C/D	Não	1/64	0
22	21/22/23	B/D/A	1 TIV	1/512	5
28	21/23	C	Não	1/32	0
31	21/22/23/24	B/A	2 TIVs	1/512	7 TIVs
32	24	B	Não	1/32	2 (30 sem)
33	21/22	C/D	Não	1/16	2 (32sem)
34	20/21/23/24	D	Não	1/512	0 *

* RN O -

A Tabela 7 apresenta os valores do teste de Coombs indireto ao final do período de avaliação das pacientes.

TABELA 7 – DISTRIBUIÇÃO DAS PACIENTES DE ACORDO COM OS VALORES DO TESTE DE COOMBS INDIRETO POR OCASIÃO DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

Título final do teste de Coombs	Pacientes (%)
1/16	4 (10,8)
1/32	4 (10,8)
1/64	5 (13,5)
1/128	6 (16,2)
1/256	10 (27,0)
1/512	6 (16,2)
1/1024	1 (2,7)

A Tabela 8 apresenta a distribuição dos casos de acordo com a idade gestacional na última avaliação.

TABELA 8 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS POR IDADE GESTACIONAL (IG) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

IG (sem)	Pacientes (%)
29	1 (2,7)
31	1 (2,7)
33	2 (5,4)
34	2 (5,4)
35	11 (29,7)
36	8 (21,6)
37	7 (18,9)
38	3 (8,1)
39	1 (2,7)
41	1 (2,7)

A Tabela 9 apresenta a distribuição dos casos de acordo com a classificação pelo Doppler das ACM, à época da última avaliação.

TABELA 9 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DA VELOCIDADE SISTÓLICA MÁXIMA DA ACM VERIFICADA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO PELO DOPPLER

Classificação na última avaliação	Pacientes (%)
A	10 (27,0)
B	14 (37,8)
C	3 (8,1)
D	10 (27,0)

As cordocenteses só foram realizadas por ocasião das transfusões intravasculares intra-uterinas (TIVs). A Tabela 10 mostra a distribuição dos casos de acordo com o número de TIVs. Vinte e sete pacientes (73,0%) não necessitaram do procedimento, enquanto numa delas (2,7%) foram realizadas sete transfusões. Foram efetuadas, no total, 26 TIVs, tendo sido a média por paciente 0,7; com DP de 1,54.

TABELA 10 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O NÚMERO DE TRANSFUSÕES INTRAVASCULARES INTRA-UTERINAS (TIVS)

Número de TIVs	Pacientes (%)
0	27 (73,0)
1	4 (10,8)
2	2 (5,4)
3	2 (5,4)
5	1 (2,7)
7	1 (2,7)

Distribuídos os casos de acordo com a classificação pelo Doppler das ACM na última avaliação realizada antes do nascimento, nas zonas A, B/C e D não se observou diferença significativa no número de TIVs entre os grupos analisados ($p = 0,4256$) (Gráfico 4).

GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE TRANSFUSÕES INTRAVASCULARES (TIVS) ENTRE AS ZONAS A, B/C E D DA ACM, DE ACORDO COM A ÚLTIMA AVALIAÇÃO ANTERIOR AO NASCIMENTO ($P = 0,4256$, N.S.)

Ainda com relação ao número de TIVs, observa-se na Tabela 11 a distribuição dos casos de acordo com a realização ou não de transfusão intravascular intra-uterina.

TABELA 11 – CARACTERÍSTICAS DOS CASOS DE ACORDO COM A REALIZAÇÃO DE TRANSFUSÃO INTRAVASCULAR INTRA-UTERINA (TIV)

			TIV		p
			Não (N=27)	Sim (N=7)	
Zona da ACM no último Doppler					
	A		6	4	
	B		10	4	
	C		2	1	
	D		9	1	
IG Parto	≥ 37 sem		19	2	0,07
	Média ± DP		37,1±2,04	35,6±1,07	0,03
Nº de TIVs, média ± DP			-	2,6±2,0	
Nº de avaliações, média ± DP			5,3±3,4	8,7±3,8	0,01
Título máximo de Coombs indireto					
	1/1024		0	1	
	1/512		3	3	
	1/256		8	2	
	1/128		4	2	
	1/64		5	1	
	1/32		3	1	
	1/16		4	0	
Antecedente de exangüinotransfusão ou TIV em gestação anterior			3	5	0,004
Natimorto ou neomorto anterior			5	5	0,01
RN Rh negativo			7	0	NS
Necessidade de exangüinotransfusão			8	5	0,07
Hct média ± DP			45,2 ± 8,7	36,4 ± 5,1	0,005
Hct ≤ 35 %			4	5	0,01

Comparando-se os resultados da Tabela 9 com o Gráfico 5, que representa a idade gestacional no momento do parto, observa-se que nem sempre a última avaliação coincidiu com a semana do parto. Atente-se que a maior parte das interrupções (26 casos – 70,3%) foi realizada entre 36 e 38 semanas de gestação.

GRÁFICO 5 – HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FAIXA DE IDADE GESTACIONAL (IG) NO MOMENTO DO PARTO

Os partos foram realizados por via alta (cesárea) em 35 casos (94,6%) e decorreram transpêlvicos em apenas dois casos (5,4%).

O Gráfico 6 representa a distribuição dos casos de acordo com o peso dos recém-nascidos (RN). Note-se que 33 deles (89,2%) tiveram peso ao nascimento igual ou superior a 2500g e apenas quatro RN (10,8%) apresentaram peso inferior a 2500g.

GRÁFICO 6 – HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FAIXA DE PESO DOS RECÉM-NASCIDOS

O índice de Apgar do primeiro minuto foi inferior a sete em quatro recém-nascidos (10,8%) e igual ou superior a sete em 33 RN (89,2%). Já o índice de Apgar do quinto minuto foi igual ou superior a sete em 100% dos casos.

Dezoito recém-nascidos (48,6%) foram do sexo feminino e 19 (51,4%) do sexo masculino.

A Tabela 12 demonstra a distribuição dos casos de acordo com a tipagem sangüínea dos recém-nascidos. Note-se maior proporção de casos O-positivo (15 casos – 40,5%) e A-positivo (10 casos – 27,0%). Observe-se também a presença de sete casos Rh-negativo (18,9%), visto que, de acordo com o protocolo minimamente invasivo, os casos de conceptos Rh-negativo só puderam ser descobertos ao nascimento, tendo sido, assim avaliados de forma não-invasiva.

TABELA 12 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A TIPAGEM SANGÜÍNEA DOS RECÉM-NASCIDOS (RN)

Grupo sangüíneo do RN	Pacientes (%)
O-positivo	15 (40,5)
A-positivo	10 (27,0)
B-positivo	5 (13,5)
A-negativo	2 (5,4)
AB-negativo	2 (5,4)
O-negativo	2 (5,4)
B-negativo	1 (2,7)
AB-positivo	0

A Tabela 13 apresenta a distribuição dos recém-nascidos de acordo com o resultado do teste de Coombs direto. Note-se que 15 RN (40,5%) apresentaram resultado negativo.

TABELA 13 – DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS DE ACORDO COM O RESULTADO DO TESTE DE COOMBS DIRETO

Coombs direto	Pacientes (%)
Negativo	15 (40,5)
+	9 (24,3)
++	3 (8,1)
+++	10 (27,0)

A distribuição dos valores do hematócrito (Hct) dos recém-nascidos, imediatamente após o parto, de acordo com as zonas A, B/C e D pode ser verificada no Gráfico 7. A média de valores do hematócrito na zona A foi 34,9% (DP de 8,76), nas zonas B/C foi 44,47% (DP de 6,74) e na zona D foi 47,8% (DP de 6,88). Houve diferença significativa entre os valores do hematócrito nos 3 grupos analisados.

GRÁFICO 7 – DISTRIBUIÇÃO DO HEMATÓCRITO DOS RECÉM-NASCIDOS (MÉDIA E DESVIO-PADRÃO) NAS ZONAS A, B/C E D DA ACM AVALIADA ANTES DO NASCIMENTO (P = 0,0035)

Com relação à necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal, oito RN (21,6%) não necessitaram de cuidados intensivos, nove RN (24,3%) ficaram internados por até três dias, 14 RN (37,8%) estiveram internados entre quatro e sete dias, cinco RN (13,5%) permaneceram em UTI entre oito e 11 dias e um caso (2,7%) requereu cuidados intensivos por 39 dias devidas a complicações neonatais.

Quando se comparou o tempo de internação em UTI neonatal entre as zonas A, B/C e D, na última avaliação da ACM antes do nascimento, não se verificou diferença significativa ($p = 0,7894$, N.S.) (Gráfico 8).

GRÁFICO 8 – MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO NÚMERO DE DIAS DE INTERNAÇÃO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI) NEONATAL DE ACORDO COM AS ZONAS A, B/C E D DA ACM AVALIADA ANTES DO NASCIMENTO ($P = 0,7894$, N.S.)

Com relação ao tempo total de internação dos RN, verificou-se que esse foi menor ou igual a sete dias em 20 casos (54,1%), variou entre oito e 14 dias em 11 casos (29,7%) e foi igual ou superior a 15 dias em seis casos (16,2%).

Procedendo-se à análise do tempo de internação dos RN de acordo com as zonas A, B/C e D, anotou-se não haver diferença significativa entre esses grupos ($p = 0,0844$, N.S.) (Gráfico 9).

GRÁFICO 9 – MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DO NÚMERO TOTAL DE DIAS DE INTERNAÇÃO DOS NEONATOS DE ACORDO COM AS ZONAS A, B/C E D DA ACM AVALIADA ANTES DO NASCIMENTO ($P = 0,0844$, N.S.)

Cinco neonatos (13,5%) não requereram fototerapia, sete (18,9%) permaneceram até três dias em fototerapia, 19 (51,4%) ficaram entre quatro e sete dias e seis (16,2%) necessitaram de fototerapia por período superior a sete dias.

Quando se analisou o tempo de fototerapia dos recém-nascidos de acordo com as zonas A, B/C e D, observou-se que a média de dias em fototerapia no grupo A foi 8,9 (DP de 5,53), nos grupos B/C foi 4,35 (DP de 2,80) e no grupo D foi 2,5 (DP de 2,12), conforme apresentado no Gráfico 10. Tais valores apresentaram significância estatística ($p = 0,0011$).

GRÁFICO 10 – MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DO NÚMERO TOTAL DE DIAS EM FOTOTERAPIA DOS NEONATOS DE ACORDO COM AS ZONAS A, B/C E D DA ACM AVALIADA ANTES DO NASCIMENTO ($P = 0,0011$)

Vinte e três recém-nascidos (62,2%) não necessitaram de exangüinotransfusões, 10 (27,0%) receberam de apenas uma e quatro requereram duas exangüinotransfusões após o nascimento.

Analizada a necessidade desse tipo de intervenção entre as zonas A, B/C e D, consignou-se que a média de exangüinotransfusões no grupo A foi 1,2 (DP de 0,79), nos grupos B/C foi 0,24 (DP de 0,44) e no grupo D foi 0,2 (DP de 0,42), o que mostrou significância estatística ($p = 0,0016$) (Gráfico 11).

GRÁFICO 11 – MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DO NÚMERO DE EXANGÜINOTRANSFUSÕES NECESSÁRIAS NOS NEONATOS DE ACORDO COM AS ZONAS A, B/C E D DA ACM AVALIADA ANTES DO NASCIMENTO ($P = 0,0016$)

Discussão

A aloimunização materna à hemátia fetal está se tornando muito menos freqüente e do mesmo passo os conceptos têm taxa diminuída de morbiletalidade à conta de progressos notáveis havido no seu acompanhamento.

A despeito da monitoração sonográfica, a amniocentese e a cordocentese ainda se mantêm como ponto central da DHPN.

Todavia, há riscos significativos na amniocentese, na cordocentese e na transfusão intra-uterina, principalmente a hemorragia materno-fetal que aumenta a sensibilidade da gestante.

A amniocentese determina perda fetal de 1% por procedimento e risco de hemorragia materno-fetal de 2,5 a 10%.

A cordocentese conduz a risco de morte fetal de 1,1%, de 8% de abortamento e de 5% de parto pretermo. A incidência de hemorragia materno-fetal é de 40%, com a média de volume sangüíneo transfundido igual a 2,4ml.

Para a transfusão intra-uterina o risco de perda fetal é de 2% por procedimento, principalmente quando o tratamento é muito precoce.

A monitoração fetal pelo ultra-som, técnica não-invasiva, tem por conseguinte enorme potencial para diminuir os riscos do conceito.

SKUPSKI *et al.* (1996) referem ser a determinação do Rh fetal por PCR no 1º ou no 2º trimestre, respectivamente, vilo corial ou líquido amniótico, avanço recente que permitirá diminuir as complicações decorrentes dos procedimentos invasivos. O transplante de células tronco hematopoéticas e a possibilidade da terapia genética são possibilidade futuras aventadas para o tratamento e prevenção das doenças hematológicas.

SPONG *et al.* (2001) avaliam através da curva/ protocolo de QUEENAN (espectrofotometria do líquido amniótico) gestações aloimunizadas por anticorpos múltiplos. Concluem que a presença do anti-D é o mais significativo para determinar o prognóstico fetal. A existência de outro anticorpo com o anti-D aumenta a necessidade de transfusão intra-uterina; por outro lado, a ausência do anti-D exclui a necessidade de transfusão. O

protocolo de QUEENAN tem desempenho satisfatório para tratar pacientes com anticorpos múltiplos.

STEINER *et al.* (1995) investigaram a correlação entre a velocidade sistólica máxima da aorta fetal descendente e o seu hematócrito, obtido por cordocentese, em casos de aloimunização Rh. O Doppler foi preditivo de anemia fetal com sensibilidade de 64%, especificidade de 74%, valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 66%.

LEPERCQ *et al.* (1999) estudam a aloimunização Rh e prenhez múltipla. A conduta depende da corionia: cada feto há-de ser tratado separadamente, exceto na monocorionia com comunicação transplacentária.

ROBERTS *et al.* (2001) monitoraram os fetos na DHPN através da ultra-sonografia seriada, semanal ou a cada 2 semanas, utilizando o comprimento do fígado (lobo direito) e a VSmax ACM. A sobrevida fetal total foi de 94%. Entre os fetos

com anemia o comprimento do fígado foi $\geq 95^\circ$ em 93% dos casos e a VSmax ACM em 79%.

A resposta à anemia fetal induz ao aumento da hematopoese extramedular que se traduz pelo acréscimo no comprimento do fígado. A VSmax ACM separa corretamente os fetos com anemia moderada/ grave mas não aqueles com anemia leve. Ao revés, o comprimento do fígado também discrimina aqueles com anemia leve, oferecendo o diagnóstico precoce do comprometimento fetal.

A estratégia de utilizar a monitoração sonográfica evitou procedimentos invasivos em grande número de conceitos, de tal sorte que o risco de abortamento, morte fetal e parto pretermo foi reduzido de 7% e o risco de hemorragia materno-fetal de 40%. Essa redução não se fez à custa de nenhuma queda de qualidade no acompanhamento fetal, embora a monitoração sonográfica tenha que ser intensiva, freqüentemente, 1/semana.

CABRAL *et al.* (2001), entre nós, avaliam os resultados da transfusão intra-uterina (intraperitoneal, intramuscular ou combinada) em fetos anêmicos na aloimunização materna pelo fator Rh. Os casos de fetos hidróticos correspondem a 19,7% do total. A indicação para a transfusão intra-uterina baseou-se na curva de LILEY (espectrofotometria do líquido amniótico) e na hemoglobina < 10g% obtida através de cordocentese. A sobrevida fetal nos fetos não-hidróticos foi de 84% e nos hidróticos de 46%. A seguir os autores exibem os resultados obtidos na literatura com a transfusão intra-uterina nas três últimas décadas (TABELA 14).

TABELA 14 – RESULTADOS APRESENTADOS NA LITERATURA PARA A TRANSFUSÃO INTRA-UTERINA NAS ÚLTIMAS TRÊS DÉCADAS

Autor	Nº de casos	Via de transfusão	Sobrevida (%)	
			Não hidróticos	Hidróticos
Gregg e Hutchinson, 1969	55	IP	33	-
Hardyment <i>et al.</i> , 1975	57	IP	48	-
Rodeck <i>et al.</i> , 1984	13	IV	84	-
Crespigny <i>et al.</i> , 1985	4	IV	75	-
Grannum <i>et al.</i> , 1986	20	IV	80	-
Berkowitz <i>et al.</i> , 1988	16	IV	76	-
Bars <i>et al.</i> , 1988	23	IV	85	-
Poissonnier <i>et al.</i> , 1989	107	IV	86	78
Harman <i>et al.</i> , 1990	44	IP	50	63
	44	IV	83	
Doyle <i>et al.</i> , 1993	52	IV	73	-
Hudon <i>et al.</i> , 1998	49	IV/ IP	81	-
Vitorello <i>et al.</i> , 1998	21	IV	80	62,5
Grab <i>et al.</i> , 1999	43	IV	81	63
Cabral <i>et al.</i> , 2001	61	IV/ IP	84	42
IV – intravascular		IP – intraperitoneal		

DIVAKARAN *et al.* (2001) fazem revisão sistemática das técnicas não-invasivas para diagnosticar a anemia fetal na aloimunização materna pelo fator Rh. Apenas uma investigação foi aprovada segundo o critério de qualidade estabelecido: a de MARI *et al.* (2000) que utiliza a VSmax ACM.

ISKAROS *et al.* (1998) descrevem suas experiências com a determinação seriada da concentração de anticorpos, da velocidade do fluxo máximo da veia umbilical, comprimento do fígado e perímetro do baço na condução de gestações com aloimunização pelo fator Rh (D). Os testes invasivos foram evitados em pacientes sem história ou com comemorativos de anemia leve fetal e naqueles com testes não-invasivos normais.

A amniocentese foi sempre indicada para o cariótipo fetal ou estabelecimento do seu genótipo Rh em presença de pai heterozigoto. No momento presente a investigação com os testes não invasivos não autoriza ainda o abandono da espectrofotometria do líquido amniótico.

VAN KAMP *et al.* (2001) predizem o prognóstico fetal após o tratamento intra-uterino de acordo com a gravidade da hidropisia fetal imune. A ascite (halo) e o derrame pericárdio

foram considerados sinais precoces de hidropisia fetal. Foi ela rotulada grave se é a ascite abundante (órgãos intra-abdominais sobrenadando livremente), com ou sem derrame pericárdico, edema de pele e derrame pleural. A sobrevida dos hidróticos atingiu 78%. Entre os fetos com hidropisia leve, 98% sobrevivem e naqueles com hidropisia grave apenas 55%. A reversão da hidropisia com o tratamento ocorreu em 65% dos fetos: 88% com hidropisia leve e 39% naqueles com hidropisia grave. Após a reversão da hidropisia grave todos os fetos sobrevivem (98%) enquanto naqueles em que a hidropisia ficou permanente apenas 39% no global e 26% nos classificados como gravemente hidróticos. A melhora do prognóstico da DHPN está no diagnóstico precoce da anemia fetal e no tratamento dos conceptos em centros terciários; esses passos permitem iniciar a terapêutica intra-uterino quando a hidropisia está ausente ou ainda é leve.

Teoricamente foram evitadas 98 cordocenteses, tomando-se por base que em princípio cada paciente com Coombs superior a 1/8 mereceria ao menos uma punção no 2º

trimestre e, tratando-se de feto Rh-positivo, seria necessário repeti-la, com intervalos mensais. Se a primeira cordocentese revelasse conceito Rh-negativo, certamente não seria necessário qualquer outro tipo de acompanhamento, dada a inexistência de comprometimento fetal nessas circunstâncias, não importando os títulos de anti-D apresentados pela gestante. Dessa forma, se considerarmos que cada cordocentese tem risco aproximado de 2%, aí incluído até o óbito fetal, ter-se-ia teoricamente conseguido, nessa população, evitar a morte de pelo menos dois fetos com o procedimento. Do ponto-de-vista de custos, cada cordocentese envolve, excluídos os honorários dos profissionais envolvidos e dos exames laboratoriais solicitados, o gasto de aproximadamente R\$ 25,00 em material. Por essa ótica, o protocolo apresentado teria sido capaz, da mesma forma, de reduzir despesas desnecessárias para a obtenção de bons resultados.

Ainda sobre as desvantagens da cordocentese, BOWMAN *et al.* (1994) afirmam que ela não deve ser realizada na gestante aloimunizada até que o calibre dos vasos sangüíneos fetais permita a transfusão imediata, quando necessária.

Segundo esses autores, pelo alto risco de hemorragia fetomaterna, as cordocenteses não estariam justificadas para simplesmente determinar-se o Rh fetal ou comprovar-se a ausência de anemia hemolítica. Pelo contrário, mais coerente seria indicá-las apenas nos casos onde seu propósito fosse também terapêutica e não apenas diagnóstico.

Não temos dúvida, e os ótimos resultados obtidos dão respaldo a essa afirmativa, que o Doppler da ACM é utilíssimo na identificação da anemia fetal e pode orientar o momento oportuno para a cordocentese. É eloqüente o caso, de CHMAIT & HULL (2002), sobre o acompanhamento de gravidez gemelar discordante para a aloimunização Rh, exemplo real do surgimento de alteração no Doppler da ACM apenas no feto comprometido pela anemia. Nessa oportunidade o Doppler permitiu a monitoração da anemia fetal com segurança, em circunstâncias onde a cordocentese era de execução extremamente difícil.

Com relação à determinação do Rh-fetal, a genotipagem através de seu DNA livre na circulação materna oferece novo instrumento não-invasivo que, num futuro próximo, poderá ser

amplamente empregado nos protocolos de acompanhamento das gestantes aloimunizadas (PERTL & BIANCHI, 2001).

Outro aspeto interessante, conhecido desde 1995 (VAN DER VEYVER *et al.*, 1995), é a possibilidade de identificação do fator Rh em blastômero único através de técnica de PCR (*polymerase chain reaction*). O diagnóstico pré-implantacional do fator Rh permitiria a prevenção da doença hemolítica perinatal, selecionando-se para o uso apenas os embriões Rh-negativo. Seria essa uma nova forma de profilaxia, no caso primária, que consiste fundamentalmente em evitar os fatores de risco.

É de pôr sublinha o fato de que nossas próprias publicações acerca da DHPN na última década, abrangendo aspetos do diagnóstico e tratamento, com o passar dos anos vêm apresentando substanciais mudanças de conduta e propondo protocolos de acompanhamento cada vez menos invasivos, ultimamente fundamentados no Doppler da artéria cerebral média, motivo dessa pesquisa (REZENDE FILHO & CHAVES NETTO, 1992; REZENDE FILHO, 1994; REZENDE FILHO,

AZEVEDO & MONTENEGRO, 1996; REZENDE FILHO & MONTENEGRO, 1997a, 1997b; REZENDE, JUNQUEIRA & REZENDE FILHO, 2002).

A DHPN, mercê de sua eficaz profilaxia, está atualmente em declínio notável, mas ainda onera expressivamente os serviços de Medicina Fetal em hospitais públicos do Brasil. Os excelentes resultados obtidos com o emprego desse protocolo minimamente invasivo certamente motivarão outros centros a adotarem-no, por suas inúmeras outras qualidades:

- facilidade de emprego por diversos examinadores, enquanto uma cordocentese exige grande adestramento e poucos centros estão capacitados a oferecê-la;
- baixo-custo. Não há como comparar o dispêndio de uma cordocentese com o de um exame de Doppler;
- possibilidade de diminuir a demanda pelos centros de referência para DHPN, sendo para lá encaminhadas apenas as pacientes que necessitarão de tratamento. As outras, grande contingente, seriam acompanhadas nas

suas instituições de origem, desde que aparelhadas com Doppler.

Esperamos, com esse trabalho vanguardeiro, contribuir para a melhoria da assistência à DHPN, que continua a figurar entre as principais causas de decesso fetal no nosso meio.

--- Conclusões

1. O protocolo minimamente invasivo para assistência às gestantes com aloimunização pelo fator Rh, fundamentado no Doppler da artéria cerebral média, demonstrou ser de excelente aplicação clínica, pois 100% dos fetos tiveram bom prognóstico.
2. Valores da VSmax da ACM abaixo de 2 múltiplos do erro padrão (zonas B, C e D de Mari) atestaram boas condições do conceito ao nascimento em 100% dos casos.
3. Valores da VSmax da ACM acima de 2 múltiplos do erro padrão (zona A de Mari) sempre evidenciaram a anemia fetal, com indicação precisa de transfusão intra-uterina.
4. A utilização da VSmax da ACM evitou corretamente 98 cordocenteses que, por conseguinte, seriam desnecessárias.
5. A utilização da VSmax da ACM, por sua inocuidade e bons resultados, tornou dispensável a tipagem Rh do conceito, através de cordocentese ou PCR no líquido amniótico.
6. Com a utilização da VSmax da ACM a cordocentese só estará indicada procedendo a transfusão intra-uterina.
7. A ausência de hidropisia em nosso material talvez decorra da precocidade da investigação assim como da qualidade do acompanhamento fetal.

Referências bibliográficas

- ABDEL-FATTAH, S.A.; SOOTHILL, P.W.; CARROLL, S.G.;& KYLE, P.M. Noninvasive diagnosis of anemia in hydrops fetalis with the use of middle cerebral artery Doppler velocity. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.185, n. 6, p. 1411-5, 2001.
- ACOG PRACTICE BULLETIN. Prevention of Rh D Alloimmunization. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, v. 66, n.1, p. 63-70, 1999.
- BAHADO-SINGH, R.O.; OZ, A.U.; HSU, C.-D.; KOVANCI, E.; DEREN, O.; ONDEROGLU, L.; MARI, G. Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 183, n.3, p.746-51, 2000.
- BANG, J.; BOCK, J.E.; TROLLE, D. Ultrasound guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. **Br. Med. J.**, v. 284, n. 6313, p. 373-4, 1982.
- BENACERRAF, B.R.; FRIGOLETTO Jr., F.D. Sonographic sign for the detection of early fetal ascites in the management of severe isoimmune disease without intrauterine transfusion. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 152, n.9, p. 1039-41, 1985.

- BERKOWITZ, R.L.; BEYTH, Y.; SADOVSKY, E. Death in utero to Kell sensitization without excessive elevation of the delta OD450 value in amniotic fluid. **Obstet. Gynecol.**, v. 60, n.6, p. 746-9, 1982.
- BERKOWITZ, R.L.; CHITKARA, U.; WILKINS, J.A.; LYNCH, L.; PLOSKER, H.; BERNSTEIN, H.H. Intravascular monitoring and management of erithroblastosis fetalis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 158, n. 4, p. 783-95, 1988.
- BILARDO, C.M.; CAMPBELL, S.; NICOLAIDES, K.H. Mean blood velocities and flow impedance in the fetal descending thoracic aortic and common carotid artery in normal pregnancy. **Early Hum. Dev.**, v.18, n.2-3, p. 213-21, 1988.
- BILARDO, C.M.; NICOLAIDES, K.H.; CAMPBELL, S. Doppler studies in red cell isoimmunization. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 32, n.3, p. 719-27, 1989.
- BOWMAN, J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. **Semin. Perinatol.**, v. 21, n1, p. 309-44, 1997.
- BOWMAN, J.M.; POLLOCK, J.M.; PETERSON, L.E.; HARMAN, C.R.; MANNING, F.A.; MENTICOGLU, S.M. Fetomaternal hemorrhage following funipuncture: increase in severity of

maternal red cell alloimmunization. **Obstet. Gynecol.**, v. 84, n. 5, p. 839-43, 1994.

CABRAL, A.C.V.; TAVEIRA, M.R.; LOPES, A.P.B.M.; PEREIRA, A.K.; LEITE, H.V. Transfusão intra-uterina na isoimunização materna pelo fator Rh. **Rev. Brasil. Ginecol. Obstet.**, v. 23, n. 5, p. 299-303, 2001.

CARMO, A.V.; SILVA, L.G.P.; REZENDE FILHO, J; MONTENEGRO, C.A.B. Doppler da artéria cerebral média do feto. Valores normais do índice de pulsatilidade e da velocidade máxima. **J. Bras. Ginec.**, v.108, n.1/2, p.3-24, 1998.

CARMO, A.V. **Velocidade sistólica máxima do fluxo sangüíneo na artéria cerebral média na avaliação da anemia fetal.** São Paulo, Tese de Doutorado, USP, 2001. 90p.

CHITKARA, U.; WILKINS, I.; LYNCH, L.; MEHALEK, K.; BERKOWITZ, R.L. The role of sonography in assessing severity of the anemia in Rh and Kell isoimmunized pregnancies. **Obstet. Gynecol.**, v. 71, n.3, p. 393-8, 1988.

- CHMAIT, R.H.; HULL, A.D. Doppler ultrasonographic evaluation of twins discordant for Rh alloimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.187, n. 1, 250-1, 2002.
- CHRISTMAS, J.T.; LITTLE, B.B.; JOHNSTON, W.L.; SANTOS-RAMOS, R.; THERIOT, S.K.; BROWN, C.E.L. Normograms for rapid estimation of intravascular intrauterine exchange transfusion. **Obstet. Gynecol.**, v. 75, n.5, p. 887-91, 1990.
- COPEL, J.A.; GRANNUM, P.A.; BELANGER, K.; GREEN, J.; HOBBS, J.C. Pulsed Doppler-flow-velocity waveforms before and after intrauterine intravascular transfusion or severe erithroblastosis fetalis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 158, n. 4, p. 768-74, 1988a.
- COPEL, J.A.; GRANNUM, P.A.; GREEN, J.G. Pulsed Doppler flow- velocity waveforms in the prediction of fetal hematocrit of the severely isoimmunized pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 161, n. 2, p. 341-4, 1989.
- COPEL, J.A.; GRANNUM, P.A.; HARRISON, D.; HOBBS, J.C. The use of intravenous pancuronium bromide to produce fetal paralysis during intravascular transfusion. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 158, n.1, p. 170-1, 1988b.

- COPEL, J.A.; HANNA, N.; GRANNUM, P.A.; GREEN, J.; HOBBS, J.C.; KLEINMAN, C.S. Doppler measurement of cardiac output in anemic fetuses undergoing intrauterine intravascular transfusion. *In: International Perinatal Doppler Society*, 1, Kansas City, 1988. *Proceedings*. Kansas City, 1988c.
- CRESPIGNY, L.CH.; ROBINSON, H.P.; QUINN, M.; DOYLE, L.; ROS, A.; CANCHI, M. Ultrasound-guided fetal blood transfusion for severe rhesus isoimmunization. **Obstet. Gynecol.**, v. 66, n. 4, p. 529-32, 1985.
- D'ANCONA, R.L., RAHMAN, F., OZCAN, T., COPEL, J.A.; MARI, G. The effect of intravascular blood transfusion on the flow velocity waveform of the portal venous system of the anemic fetus. **Ultras. Obstet. Gynecol.**, v. 10, n. 5, p. 333-7, 1997.
- DAFFOS, F.; CAPELLA-PAVLOVSKY, M.; FORESTIER, F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of 53 cases. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 146, n. 8, p. 985-7, 1983.

- DAFFOS, F.; FORESTIER, F.; CAPELLA-PAVLOVSKY, M. Fetal blood sampling during the third trimester of pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 91, n. 2, p. 118-21, 1984.
- DELLE CHIAIE, L.D.; BUCK, G.; GRAB, D.; TERINDE, R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 18, n. 3, p. 232-6, 2001.
- DETTI, L.; OZ, U.; GUNEY, I.; FERGUSON, J.E.; BAHADO-SINGH, R.O.; MARI, G.: Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 185, n.5, p. 1048-51, 2001.
- DEVORE, G.R.: The prenatal diagnosis of congenital heart disease: a practical approach for the fetal sonographer. **J. Clin. Ultrasound**, v.13, n. 4, p. 229-45, 1985.
- DEVORE, G.R.; BRAR, H.S.; PLATT, L.D. Doppler ultrasound in the fetus: a review of current applications. **J.Clin. Ultrasound**, v. 15, n. 9, p. 687-703, 1987.

- DEVORE, G.R.; DONNERSTEIN, R.I.; KLEINMAN, C.S.; PLATT, L.D.; HOBBS, J.C. Fetal echocardiography. II. The diagnosis and significance of pericardial effusion in the fetus using real-time-directed M-mode ultrasound. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 144, n. 6, p. 693-700, 1982.
- 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. **J. Pediatr.**, v. 1, n., p. 269-274, 1932.
- DIVAKARAN, T.G.; WANGH, J.; CLARK, T.J.; KHAN, K.S.; WHITTLE, M.J.; KILBY, M.D. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. **Obstet. Gynecol.**, v. 98, n.3, p. 509-17, 2001.
- FONSECA, A.L.A.; AMIM JÚNIOR, J.; CHAVES NETTO, H.; MONTENEGRO, C.A.B. Novas considerações sobre a doença hemolítica perinatal. **J. Bras. Ginecol.**, v. 101, n. 3, p. 45-98, 1991.

- FUMIA, F.D.; EDELSTONE, E.I.; HOLZMAN, I.R. Blood flow and oxygen delivery to fetal organs as function of fetal hematocrit. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 150, n. 3, p. 274-82, 1984.
- GRANNUM, P.A.; COPEL, J.A.; MOYA, F.R. *et al.* The reversal of hydrops fetalis by intravascular intrauterine transfusion in severe isoimmune fetal anemia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 158, n. 4, p. 914-9, 1988.
- GRIFFIN, D.; COHEN-OVERBECK, T.; CAMPBELL, S. Fetal and utero-placental blood flow. *Clin. Obstet. Gynecol.*, v. 10, n. 3, p. 565-602, 1983.
- HARMAN, C.R. Specialized applications of obstetric ultrasound: management of the alloimmunized pregnancy. **Semin. Perinatol.**, v. 9, n. 4, p. 184-197, 1985.
- HARMAN, C.R. Ultrasound in the management of the alloimmunized pregnancy. In: FLEISCHER, A.C.; ROMERO, R.; MANNING, F.; JEANTY, P.; JAMES JR., A.E., ed.: **The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology**. Connecticut, Appleton & Lange, 1991. p. 393.

- HARMAN, C.R.; BOWMAN, J.M.; MANNING, F.A.; MENTICOGLU, S.M. Intrauterine transfusion - Intraperitoneal versus intravascular approach: A case-control comparison. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 162, n. 4, p. 1053-9, 1990.
- HECHER, K.; SNIJDERS, R.; CAMPBELL, S.; NICOLAIDES, K. Fetal venous, arterial and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. **Obstet. Gynecol.**, v. 85, n.1, p. 122-7, 1995.
- HELLMAN, L.M.; IRVING, F.C. The X-ray diagnosis of erithroblastosis. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 67, n. 3, p. 296-8, 1938.
- ISKAROS, J.; KINGDOM, J.; MORRISON, J.J.; RODECK, C. Prospective non-invasive monitoring of pregnancies complicated by red cell alloimmunization. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 11, n. 6, p. 432-6, 1998.
- JOUPPILA, P. ; KIRKINEN, P. Umbilical vein blood flow in the human fetus in cases of maternal and fetal anemia and uterine bleeding. **Ultrasound Med. Biol.**, v. 10, n., p. 365-70, 1984.

- KIRKINEN, P.; JOUPPILA, P.; EIK-NES, S. Umbilical vein blood flow in rhesus isoimmunization. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 90, n. 7, p. 640-3, 1983.
- LEPERCQ, J.; POISSONNIER, M.H.; COUTANCEAU, M.J.; CHAVINIE, J.; BROSSARD, Y. Management and outcome of fetomaternal Rh alloimmunization in twin pregnancies. *Fetal Diagn. Ther.*, v. 16, p. 26-30., 1999.
- LEVINE, P.; KATAIN, E.M.; BURNHAM, L. Isoimmunization in pregnancy: its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. **JAMA**, v. 116, n. 8, p. 825-7, 1941.
- LILEY, A.W. Intrauterine transfusion of foetuses in haemolytic disease. **BM J.**, v. 2, n. 5365, p. 1107-9, 1963.
- LILEY, A.W. Liquor amnii analysis in the management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 82, n. 6, p. 1359-74, 1961.
- MACGREGOR, S.N.; SILVER, R.K.; SHOLL, J.S. Enhanced sensitization after cordocentesis in a rhesus-isoimmunized pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 165, n. 2, p. 382-3, 1991.

- MAGANN, E.F.; NOLAN, T.E.; HESS, L.W.; MARTIN, R.W.; WHITWORTH, N.S.; MORRISON, J.C. Measurement of amniotic fluid volume: accuracy of ultrasonography techniques. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 169 (2 Pt 1), p. 435-7, 1992.
- MARI, G. & THE COLLABORATIVE GROUP FOR DOPPLER ASSESSMENT OF THE BLOOD VELOCITY IN ANEMIC FETUSES: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 1, p. 9-14, 2000.
- MARI, G., DETTI, L.; ZIMMERMANN, R.; DUERIG, P.; STEFOS, T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. **Obstet. Gynecol.**, v. 99, n. 4, p. 589-93, 2002.
- MARI, G.; ADRIGNOLO, A.; ABUHAMAD, A.Z.; PIRHONEN, J.; JONES, D.C.; LUDOMIRSKY, A.; COPEL, J.A. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 5, n. 5, p. 400-5, 1995.
- MARI, G.; MOISE, K.J.; DETER, R.; KIRSHON, B.; CARPENTER, R.J.; HUHTA, J.C. Doppler assessment of the pulsatility index

in the cerebral circulation of the human fetus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 160, n. 3, p. 698-703, 1989.

MARI, G.; MOISE, K.J.; JR., DETER, R.L.; KIRSHON, B.; STEFOS, T.; CARPENTER JR, R.J. Flow velocity waveforms of the vascular system in the anemic fetus before and after intravascular transfusion for severe red blood cell alloimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 162, n. 4, p. 1060-5, 1990.

MARI, G.; RAHMAN, F.; OLOFSSON, P.; OZCAN, T.; COPEL, J.A. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. **J. Matern. Fetal Med.**, v. 6, n. 4, p. 206-8, 1997.

MENTICOGLOU, S.M.; HARMAN, C.R.; MANNING, F.A.; BOWMAN, F.M. Intraperitoneal fetal transfusion: paralysis inhibits red cell absorption. **Fetal Ther.**, v. 2, n. 3, p. 154-9, 1987.

MONTENEGRO, C.A.B.; FONSECA, A.L.A.; AMIM JÚNIOR, J. Cordocentese: um novo enfoque em medicina fetal. **J. Bras. Ginecol.**, v. 98, n. 5, p. 253-6, 1988.

MONTENEGRO, C.A.B.; REZENDE FILHO, J.; SILVA, L.G.P.

Centralização fetal. **Femina**, v. 22, n. 3, p. 203-15, 1994.

NICOLAIDES, K.H. Studies on fetal physiology and

pathophysiology in rhesus disease. **Semin. Perinatol.**, v. 13, n.

4, p. 328-37, 1989.

NICOLAIDES, K.H.; FONTANDROUX, M.; GABBE, S.G.;

RODECK, C.H.: Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in Rhesus isoimmunization.

Am. J. Obstet. Gynecol., v. 158, n. 4, p. 920-6, 1988.

NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H. Fetal blood sampling.

Ballière's Clin. Obstet. Gynaecol., v. 1, n. 3, p. 623-48 1987.

NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H.; MIBASHAN, R.S.; KEMP,

J.R. Have Liley charts outlived their usefulness? **Am. J.**

Obstet. Gynecol., v. 155, n. 1, p. 90-94, 1986a.

NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H.; SOOTHILL, P.W.;

CAMPBELL, S.: Ultrasound-guided sampling of umbilical cord and placental blood to assess fetal well being. **Lancet**, v. 1, n.

10, p. 1065-7, 1986b.

NICOLAIDES, K.H.; WARENSKI, J.C.; RODECK, C.H. The

relationship of fetal plasma protein concentration and

hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 152, n. 3, p. 341-4, 1985.

NICOLINI, U.; KOCHENOUR, N.K.; GRECO, P.; LETSKY, E.A.; JOHNSON, R.D.; CONTRERAS, M.; RODECK, C.H. Consequences of fetomaternal haemorrhage after intrauterine transfusion. **BM J**, v. 297, n. 6660, p. 1379-81, 1988.

PERTL, B.; BIANCHI, D.W. Fetal DNA in maternal plasma: emerging clinical applications. **Obstet. Gynecol.**, v. 98, n. 3, p. 483-90, 2001.

PHELAN, J. Amniotic fluid index. *In* CHERVENAK, F.; ISAACSON, G.; CAMPBELL, S., ed. **Ultrasound in obstetrics and gynecology**. Boston; Little, Brown, 1993. p. 565.

PLECAS, D.V.; CHITKARA, U.; BERKOWITZ, G.S.; LAPINSKI, R.H.; ALVAREZ, M.; BERKOWITZ, R.L. Intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis: How much to infuse? **Obstet. Gynecol.**, v. 75, n. 6, p. 965-9, 1990.

QUEENAN, J. Rhesus incompatibility: example of progress in perinatal medicine. *In* **World Congress of Perinatal**

Medicine, 5, sept. 2001, Barcelona. *Annals*, Barcelona, 2001, p. 416-23.

RAHMAN, F.; DETTI, L.; OZCAN, T.; KHAN, R.; MANOHAR, S.; MARI, G. Can a single measurement of amniotic fluid delta optical density be safely used in the clinical management of rhesus-alloimmunized pregnancies before 27 weeks' gestation? **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 77, n. 8, p. 804-7, 1998.

REZENDE FILHO, J. Doença Hemolítica Perinatal. In MELLO, M.A.A. **Rotinas em Obstetrícia**, Medsi, São Paulo, 1994.

REZENDE FILHO, J.; AZEVEDO, A.P.; MONTENEGRO, C.A.B. Doença Hemolítica Perinatal. – Atualidades. **Ginecol. Obstet. Atual**, v. 5, n. 6, p. 15-28, 1996.

REZENDE FILHO, J.; CHAVES NETTO, H. Aspectos Atuais da Doença Hemolítica Perinatal. **Ginecol. Obstet. Atual**, v. 1, n. 2, p. 61-74, 1992.

REZENDE FILHO, J.; MONTENEGRO, C.A.B. Como diagnostico – Doença hemolítica Perinatal. **Ginecol. Obstet. Atual**, v. 6, n. 7, p. 14-15, 1997a.

- REZENDE FILHO, J.; MONTENEGRO, C.A.B. Como trato – Doença hemolítica Perinatal. **Ginecol. Obstet. Atual**, v. 6, n. 8, p. 26-28, 1997b.
- REZENDE, J. **Eritroblastose Fetal: problema obstétrico**. Tese de concurso à cátedra de Clínica Obstétrica da Escola de Medicina e Cirurgia. Rio de Janeiro, 1944. p.
- REZENDE, J.; JUNQUEIRA, P.C.; REZENDE FILHO, J. Doença Hemolítica Perinatal. In REZENDE, J. Obstetrícia. 9ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2002.
- RIGHTMIRE, D.A.; NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H., CAMPBELL, S. Fetal blood velocities in Rh-isoimmunization: relationship to gestational age and to fetal hematocrit. **Obstet. Gynecol.**, v. 68, n. 2, p. 233-6, 1986.
- RIZZO, G.; NICOLAIDES, K.H.; ARDUINI, D.; CAMPBELL, S. Effects of intravascular fetal blood transfusion on fetal intracardiac Doppler velocity waveforms. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.163, n. 4, p. 1231-8, 1990.
- ROBERTS, A.B.; MITCHELL, J.M.; LAKE, Y.; PATTISON, N.S. Ultrasonographic surveillance in red blood cell

alloimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 184, n. 6, p. 1251-5, 2001.

SKUPSKI, D.W.; WOLF, C.F.W.; BUSSEL, J.B. Fetal transfusion therapy. **Obstet. Gynecol. Surv.**, v. 51, n. 3, p. 181-92, 1996.

SPONG, C.Y.; PORTER, A.E.; QUEENAN, J.T. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 185, n. 2., p. 481-4, 2001.

STEEL, S.A.; PEARCE, J.M.; NASH, G.; CHRISTOPHER, B.; DORMANDY, S.; BLAND, J.M. Correlation between Doppler flow velocity waveforms and cord blood viscosity. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 96, n. 10, p. 1168-72, 1989.

STEFOS, T.; COSMI, E.; DETTI, L.; MARI, G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. **Obstet. Gynecol.**, v. 99, n. 2, p. 211-5, 2002.

STEINER, H.; SCHAFFER, H.; SPITZER, D.; BATKA, M.; GRAF, A.H.; STANDACH, A. The relationship between peak velocity in the fetal descending aorta and hematocrit in rhesus isoimmunization. **Obstet. Gynecol.**, v. 85, n. 5, p. 659-62, 1995.

- TEIXEIRA, J.M.A.; DUNCAN, K.; LETSKY, E.; FISK, N.M. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.15, p. 205-8, 2000.
- VAN DER VEYVER, I.B.; CHONG, S.S.; COTA, J.; BENNET, P.R.; FISK, N.M.; HANDYSIDE, A.H.; CARTRON, J.P.; LE VAN KIM, C.; COLIN, I.; SNABES, M.C.; MOISE JR, K.J.; HUGHES, M.R. Single-cell analysis of the RhD blood type for use in preimplantation diagnosis in the prevention of severe hemolytic disease of the newborn. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 172, n. 2, p. 533-40, 1995.
- VAN KAMP, I.L.; KLUMPER, J.C.M.; BAKKUM, R.S.L.A.; OEPKES, D.; MEERMAN, R.H.; SCHERJON, S.A.; KANHAI, H.H.H. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 185, n. 3, p. 668-73, 2001.
- VANGHAN, J.I.; WARWICK, R.; LETSKY, E.; NICOLINI, U.; RODECK, C.; FISK, N.M. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 171, n. 1, p. 247-52, 1994.

- VEILLE, J.C.; HANSON, R.; TATUM, K. Longitudinal quantitation of middle cerebral artery blood flow in normal human fetuses. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 169, n. 6, p. 1393-8, 1993.
- VINTZILEOS, A.M.; CAMPBELL, W.A.; STORLAZZI, E.; MIROCHNICK, M.H.; ESCOTO, D.T.; NOCHIMSON, D.J. Fetal liver ultrasound measurements in isoimmunized pregnancies. **Obstet. Gynecol.**, v. 68, n. 2, p. 162-7, 1986.
- VYAS, S.; NICOLAIDES, K.H.; CAMPBELL, S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 162, n. 4, p. 1066-8, 1990.
- WARREN, P.S.; GILL, R.W.; FISHER, C.C. Doppler blood flow studies in rhesus isoimmunization. **Semin. Perinatol.**, v. 11, n. 4, p. 375-8, 1987.
- WEINER, C.P.; WILLIAMSON, R.A.; WENSTROM, K.D.; SIFES, S.L.; GRANT, S.S.; WIDNESS, S.A. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. I-Prediction of fetal anemia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 165, n. 3, p. 546-53, 1991.
- ZIMMERMANN, R.; CARPENTER, R.L.; DUERIG, P.; MARI, G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the

fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization – A prospective multicenter trial with intention to treat. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, 2002. Em impressão.