

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO BIOMÉDICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

MAYRA HERCULANO FRANCO TRAVASSOS

**DOPPLER DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA COMO PROPEDEÚTICA NÃO
INVASIVA NO ACOMPANHAMENTO DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL**

VITÓRIA
2016

MAYRA HERCULANO FRANCO TRAVASSOS

**DOPPLER DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA COMO PROPEDEÚTICA NÃO
INVASIVA NO ACOMPANHAMENTO DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do Certificado de Residência Médica na área de Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Geraldo Viana Murta

VITÓRIA

2016

MAYRA HERCULANO FRANCO TRAVASSOS

**DOPPLER DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA COMO PROPEDÊUTICA NÃO
INVASIVA NO ACOMPANHAMENTO DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL**

Monografia apresentada como requisito necessário para obtenção de título de Bacharel em Ginecologia e Obstetrícia. Qualquer citação atenderá às normas de ética científica.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Geraldo Viana Murta
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof^a. Tatiana Có Gomes de Biase
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Luiz Frizzera Borges
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Justino Mameri Filho
Universidade Federal do Espírito Santo
Coordenador

Este trabalho é dedicado ao meu orientador e grande incentivador, Dr. Murta, pelo exemplo, amizade, disponibilidade e pela base científica que me proporcionou por meio do Clube de Revista, sem a qual a monografia em pauta não existiria. Jamais esquecerei sua alegria. Eterna gratidão e admiração a esse guerreiro que fez história na Medicina Capixaba e do Brasil.

AGRADECIMENTOS

Aos professores e colegas da residência de Ginecologia e Obstetrícia do HUCAM (2004/2005) que marcaram uma fase importante da minha vida e se tornaram grandes amigos.

Ao meu esposo Fernando Travassos Vieira pelo apoio incondicional, amor de sempre e suporte de informática nos momentos que mais precisei, sua ajuda foi essencial.

Ao meu filho Henrique Franco Travassos que me permitiu estudar nos momentos que queria brincar. Teremos todo o tempo do mundo.

Ao Professor Dr. Jorge Rezende Filho pela gentil cooperação para o desfecho desta revisão literária.

Ao Charles Gonçalves, secretário da biblioteca, pela especial ajuda à busca das referências bibliográficas.

RESUMO

A Doença Hemolítica Perinatal por incompatibilidade ao fator Rh é a principal causa de anemia fetal e pode levar ao óbito intraútero quando não tratada. Sua incidência e repercussões ao recém-nascido sofreram queda desde 1970, quando foi implementada a profilaxia com a Imunoglobulina Anti-Rh. O padrão ouro para detecção de anemia fetal é a cordocentese guiada pelo ultrassom, porém métodos não invasivos têm sido pesquisados. O objetivo deste trabalho é realizar revisão da literatura referente ao papel do Doppler da artéria cerebral média, através da mensuração da velocidade sistólica máxima, na predição de anemia fetal em gestantes isoimunizadas pelo fator Rh. Esta técnica apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico de anemia moderada e severa e têm sido comparada ao acompanhamento convencional. Apesar de ser operador dependente, este método está associado à redução do número de procedimentos invasivos desnecessários sem adicionar riscos ao feto. Torna dispensável o uso de cordocentese, amniocentese e transfusões intravasculares e, conseqüentemente, reduz o número de complicações, além de diminuir significativamente os gastos com a saúde. Sendo assim, o estudo deste tema agrega grande relevância clínica.

Palavras-chave: Anemia fetal. Doppler de artéria cerebral média. Doença hemolítica perinatal. Amniocentese. Cordocentese.

ABSTRACT

The perinatal hemolytic disease by Rh incompatibility is the main cause of fetal anemia and can lead to intrauterine death if not treated. Its incidence and effects to the newborn declined since 1970, when it was implemented prophylaxis with immunoglobulin anti-Rh. The gold standard for fetal anemia detection is the cordocentesis guided by ultrasound, but non-invasive methods have been researched. The objective of this study is to review the literature on the role of the middle cerebral artery Doppler, by measuring the peak systolic velocity, in the prediction of fetal anemia in pregnant women isoimmunized by Rh factor. This technique has good sensitivity for the diagnosis of moderate or severe anemia and has been compared to conventional tracking. Despite being dependent operator, this method is associated with reducing the number of unnecessary invasive procedures without adding risk to the fetus. Makes the use of cordocentesis, amniocentesis and intravascular transfusions unnecessary and thereafter reduces the number of complications, as well as reduce significantly the health expense. Thus, the study of this topic adds great clinical relevance.

Keywords: Fetal anemia. Middle cerebral artery Doppler. Perinatal hemolytic disease. Amniocentesis. Cordocentesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cordocentese	19
Figura 2 – Polígono de Willis – Anatomia.....	24
Figura 3 – Polígono de Willis: Power – Doppler.....	25
Figura 4 – Doppler da ACM.....	26
Figura 5 – Algoritmo de acompanhamento de Gravidez por isoimunização Rh	41
Figura 6 – Algoritmo de acompanhamento de gravidez isoimunizada por método não invasivo: Doppler da artéria cerebral média.....	42
Figura 7 – Algoritmo de acompanhamento por método invasivo após a amniocentese.....	43

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Gráfico de Liley usado para representar a gravidade da hemólise fetal com isoimunização das hemácias.....	16
Gráfico 2 – Zonas de Risco de Mari para Anemia Fetal, de acordo com a velocidade sistólica máxima (VSM) da artéria cerebral média (ACM), por idade gestacional em semanas. As curvas representam os múltiplos de erro padrão (média; 0,8 e 2).....	31
Gráfico 3 – Curva de referência da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (VSM-ACM) e valores 1,5 múltiplos da mediana (MoM) durante a gestação.....	34
Gráfico 4 – Linha de regressão média para fetos não anêmicos (pontilhado, $y = -17,28 + 1.99x$); fetos levemente anêmicos (linha fina, $y = -53.54 + 4.17x$) e fetos severamente anêmicos (linha grossa, $y = -76,82 + 5.26x$).....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Causas de anemia fetal	3
Tabela 2 – Antígenos relacionados à sensibilização materna e com capacidade de provocar hemólise fetal	3
Tabela 3 – Incidência de hemorragia feto-materna antenatal significativa por várias causas potenciais de sensibilização Rh.....	4
Tabela 4 – Valores de velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (VSM - ACM) em função da idade gestacional e estimados em múltiplos do erro padrão (MEP).....	30
Tabela 5 – Tabela de referência da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (VSM-ACM) e valores 1,5 múltiplos da mediana (MoM) durante a gestação..	33
Tabela 6 – Curva de referência para concentração de hemoglobina fetal em fetos normais e anêmicos em função da idade gestacional	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABO	Antígenos sistema de grupos sanguíneos
CA	Circunferência Abdominal
DHPN	Doença Hemolítica Perinatal
DV	Ducto Venoso
DP	Desvio Padrão
Hb	Hemoglobina
Hbf	Hemoglobina fetal
HFM	Hemorragia feto-materna
Htc	Hematócrito
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IG	Idade Gestacional
IgRh	Imunoglobulina anti-Rh
IP	Índice Pulsatilidade
MEP	Múltiplos do erro padrão
MoM	Múltiplos da Mediana
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
TIU	Transfusão intraútero
TIV	Transfusão intravascular
VCI	Veia Cava Inferior
VSM	Velocidade Sistólica Máxima
VSM-ACM	Velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média
Δ DO 450	Alteração na Densidade Óptica em comprimento de onda de 450nm

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 PROPOSIÇÃO.....	7
2 MÉTODO	8
3 DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL PELO FATOR RH	9
3.1 RESENHA HISTÓRICA.....	9
3.2 ETIOPATOGENIA.....	11
3.3 DIAGNÓSTICO.....	13
3.3.1 História obstétrica	13
3.3.2 Teste de Coombs indireto	14
3.3.3 Métodos invasivos	14
3.3.3.1 Determinação do Rh fetal.....	14
3.3.3.2 Amniocentese.....	15
3.3.3.3 Cordocentese.....	18
3.3.4 Métodos não invasivos	20
3.3.4.1 Ultrassonografia.....	20
3.3.4.2 Dopplerfluxometria.....	22
4 DOPPLER DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA	24
4.1 ANATOMIA.....	24
4.2 TÉCNICA PARA MENSURAÇÃO DA VSM-ACM.....	25
4.3 REVISÃO DE LITERATURA.....	28
4.4 ALGORÍTIMO DE ACOMPANHAMENTO NA DHPN.....	40
4.5 AMNIOCENTESE X DOPPLER DA VSM-ACM.....	44
4.6 O VALOR DA VSM-ACM APÓS TRANSFUSÃO INTRAUTERINA.....	46
5 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

A doença hemolítica perinatal tem na incompatibilidade ao fator Rh o agente de maior gravidade. É causada pela passagem de hemácias fetais de conceptos RhD-positivos para a circulação materna RhD negativo, desencadeando, no sangue materno, uma resposta imunológica, levando a produção de anticorpos anti-RhD. Inicialmente são produzidos anticorpos IgM, que por serem grandes moléculas não atravessam a barreira placentária, e posteriormente anticorpos IgG. Uma segunda exposição à hemácias RhD (em gravidez subsequente), produz rápida proliferação de anticorpo IgG, que atravessa a placenta podendo causar anemia fetal (eritroblastose fetal) que quando não tratada, pode levar ao óbito fetal intra-útero.

O mecanismo básico da anemia fetal é a destruição das células fetais pelos anticorpos maternos (IgG anti-D). A destruição celular provocará um aumento na produção de eritropoetina e um aumento na eritropoese medular, na tentativa de se corrigir a anemia fetal. À medida que o processo se agrava, esgota-se a capacidade da medula de produzir células sanguíneas. Nesse momento inicia-se a eritropoese extra-medular, principalmente no fígado e no baço, mas também órgãos como as adrenais, intestinos e rins podem participar do processo¹.

Aproximadamente 50% dos fetos comprometidos apresentarão a doença na forma leve ($Hb > 12g\%$), não necessitando tratamento pré-natal. Vinte e cinco a 30% dos casos apresentarão a doença na sua forma intermediária, com hemoglobina entre 8 e 12g%. A eritropoese será suficiente para manter níveis de hemoglobina adequados para sobrevivência intra-útero. Cerca de 20 a 25% dos casos apresentarão a doença na sua forma grave, com níveis de hemoglobina abaixo de 8g².

Com a hemólise intensa e o aumento na eritropoese extramedular, ocorre uma distorção nos cordões de hepatócitos, causada pelas ilhas de tecido hematopoiético neoformadas, levando a uma obstrução portal e da veia umbilical.

O feto desenvolverá uma disfunção hepatocelular, levando a uma hipoalbuminemia. A princípio, o resultado desse processo será ascite fetal; se o processo não for

corrigido ou interrompido, poderá evoluir para um quadro de anasarca fetal. Concomitantemente a esse processo e em consequência da hipóxia do miocárdio instala-se um quadro de insuficiência cardíaca.

De acordo com Centers for Disease Control (1991) a incidência de doença hemolítica RhD nos Estados Unidos que era 45,1 por 10.000 nascidos vivos teve um decréscimo a 10,6 por 10.000 nascidos vivos após o uso da profilaxia com Imunoglobulina Rh a partir de 1970. Menor incidência foi associada ao uso combinado de Imunoglobulina (Rhlg) antenatal e pós-natal a 3,1 por 10.000 nascidos vivos³.

Freda (1973) e Bowman (1985) enfatizam que, quando há dúvida acerca da administração de imunoglobulina Anti-D, então esta deve ser administrada (apud CUNNINGHAM et al, 2000 p.867)⁴.

Uma única dose intramuscular de 300µg de imunoglobulina D é administrada rotineiramente a todas as mulheres D-negativas não sensibilizadas com 28 semanas, e, novamente, em 72 horas após o nascimento de um lactente D-positivo. Uma dose semelhante também é administrada no momento da amniocentese e sempre que houver hemorragia uterina. Uma dose de 300µg protegerá a mãe contra uma hemorragia de até 15 ml de hemácias D-positivas, ou 30ml de sangue fetal³.

O uso de Imunoglobulina Rh não têm eliminado o problema da isoimunização, uma vez que mais de 50 antígenos irregulares estão envolvidos, e a profilaxia não tem valor nestes casos⁵. Além disso, há omissão na administração da vacina, como também pode ocorrer sensibilização antenatal anterior à aplicação da vacina na 28ª semana de gestação⁶.

Há muitas causas de anemia fetal (Tabela 1), nos Estados Unidos a mais comum está relacionada à isoimunização por hemácia fetal. A causa primária de isoimunização materna é a sensibilização ao antígeno D do sistema de grupo sanguíneo Rhesus, entretanto muitos outros antígenos, os chamados antígenos irregulares estão envolvidos na sensibilização materna.

Tabela 1 Causas de anemia fetal

Isoimunização sanguínea
α -talassemia
Desordem enzimática
Deficiência piruvato quinase
Deficiência glicose fosfato isomerase
Deficiência G6PD
Sequência Kasabach-Merrit
Hemorragia feto-materna
Hemorragia intracraniana
Infecção parvovírus B19
Transfusão feto-fetal
Síndrome Blackfan-Diamond
Desordem mieloproliferativa
Leucemia congênita

Fonte: Segata e Mari (2004).

A isoimunização contra antígenos irregulares (Tabela 2) usualmente é causada por transfusões sanguíneas incompatíveis, uma vez que o sangue só é rotineiramente testado para o sistema Rh e ABO (antígenos sistema de grupos sanguíneos).

Tabela 2 Antígenos relacionados à sensibilização materna e com capacidade de provocar hemólise fetal

Antígeno	Hemólise fetal
D	Grave
C	Grave
E, e	Grave
Complexo ABO	Moderada
Lewis	Leve
Kell	Grave
Duffy	Grave
Kidd	Moderada
X, P, M, N, s	Grave

Fonte: Sogimig (2003).

Atualmente, a principal causa de isoimunização seja pelo fator Rh e ou pelos antígenos irregulares, é a ocorrência de hemorragia feto-materna (HFM), que consiste na passagem de células fetais Rh-positivo para a circulação materna, dando início ao processo imunológico com produção de anticorpos anti-Rh.

Setenta e cinco por cento de todas as gestações apresentam evidências de transfusão durante a gravidez ou imediatamente após o parto. Em 60% dos casos o volume da transfusão será inferior a 0,1 ml. Menos de 1% das gestantes apresentará transfusão com volume superior a 5 ml. Apenas 0,25% dessas gestantes apresentará transfusão com volume maior que 30 ml, caracterizando um processo maciço².

Alguns procedimentos e algumas complicações obstétricas podem aumentar o risco e o volume da hemorragia feto-materna, as hemorragias ante-parto, os procedimentos invasivos em medicina fetal, a extração manual da placenta, versões interna e externa, abortamentos espontâneos e provocados, assim como a gravidez ectópica (Tabela 3).

Tabela 3 Incidência de hemorragia feto-materna antenatal significativa para várias causas potenciais de sensibilização Rh

Eventos	Incidência de hemorragia feto-Materna significativa (%)
Biópsia de vilos coriais	14-18
Aminocentese	6-15
Cordocentese	40
Versão cefálica externa	1,8-6
Gravidez molar	sensibilização tem sido relatada
Aborto espontâneo	1,5 -2 ^a
Parto eletivo	4-5% ^a
Ameaça de abortamento	11% ^b
Sangramento terceiro trimestre	4-8%
Trauma abdominal	Desconhecido
Gravidez única	2,6-8%

Fonte: Harkness e Spinnato (2004).

^a Porcentagens referente ao risco de sensibilização proporcional a hemorragia feto-materna.

^b comparado com 4% de gestantes do grupo controle, incluindo mulheres acima de 20 semanas de gestação.

O teste de Kleihauer-Betke ou Teste da roseta utiliza a técnica de eluição em ácido para identificar hemácias ricas em hemoglobina fetal na reação cruzada das

hemácias do sangue materno com a imunoglobulina D em casos de suspeita de hemorragia feto-materna maciça. O volume de hemácias fetais calculado é então dividido por 15 (volume de hemácias efetivamente neutralizadas por 300µg de anticorpo), e isso fornece uma estimativa razoável do número de ampolas de 300µg de imunoglobulina D necessário para proteção.

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

Queenan (2001 apud REZENDE, 2002, p. 44), 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 ultrassom, cordocentese e transfusão intravascular (TIV), PCR-Rh no líquido amniótico e Doppler da ACM⁷. Nas últimas décadas as incógnitas da DHPN foram quase desvendadas, houve redução da incidência de isoimunização e da mortalidade pela doença⁸.

O acompanhamento convencional de gestantes com sensibilização Rh inclui a medição de aglutininas anti-Rh (Coombs indireto), avaliação ultrassonográfica de sinais de anemia fetal, espectrofotometria do líquido amniótico, cordocentese, transfusão intravascular e interrupção da gestação.

Amniocentese e cordocentese são exames invasivos para o diagnóstico e manejo da anemia fetal por isoimunização, associados a complicações importantes, podendo agravar a isoimunização devido a HFM secundária.

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 que ficasse reservado àqueles casos onde seu propósito não seja apenas diagnóstico, mas também terapêutico.

O estudo, pelo Doppler, da circulação da aorta torácica descendente, da carótida comum e, atualmente, da ACM poderá, em um futuro próximo, indicar o momento da transfusão intrauterina (TIU), por apresentar parâmetros compatíveis com a anemia do produto⁷.

Um estudo multicêntrico realizado por Mari et al. em 2000 demonstrou que mais de 70% dos fetos submetidos a procedimentos invasivos (notadamente amniocentese), que foram enquadrados como anêmicos severos baseados em critérios tradicionais, na verdade tratavam-se de fetos não anêmicos ou anêmicos leves⁹.

A ultrassonografia tem permitido não só a avaliação precisa e detalhada dos fetos afetados, como também, por meio de técnicas invasivas guiadas por ultrassom, conhecer os parâmetros hematológicos e a possibilidade de tratamento daqueles severamente afetados.

Tem sido descrito a utilidade da medição da velocidade de fluxo na circulação fetal, devido a estado hiperdinâmico produzido pela anemia fetal, mediante a aplicação do Doppler para determinar quais fetos são candidatos a testes invasivos. Diversos vasos fetais foram investigados, tais como artérias umbilicais, aorta descendente, cerebral média, veia cava inferior, ducto venoso, cujos resultados mostram uma correlação estatisticamente significativa¹⁰.

Mari et al (2000) em estudo multicêntrico descreve a utilidade da velocidade do Doppler da artéria cerebral média no diagnóstico da anemia fetal baseado, possivelmente, na menor viscosidade sanguínea que ocorre nesta condição, que se reflete em um aumento da velocidade circulatória que é relativamente fácil de obter e reproduzir a nível da ACM. Estabeleceu - se curvas de normalidade da VSM – ACM para diferentes idades gestacionais e correlacionou - se com o nível de hemoglobina fetal obtida por cordocentese. Estes autores concluíram que a VSM-ACM pode detectar todos os casos de anemia fetal grave que necessitam de transfusão, além de evitar 70% dos procedimentos invasivos⁹.

O uso do doppler da VSM-ACM para diagnóstico de anemia fetal tem sido uma das descobertas em medicina fetal capaz de mudar os cuidados e o acompanhamento

das gravidez afetadas. Portanto, justifica-se a revisão do tema pela sua contemporaneidade, pelo alto impacto clínico, e particularmente pela redução apreciável de exames invasivos que podem comprometer o binômio materno-fetal.

1.1 PROPOSIÇÃO

O objetivo do trabalho é realizar revisão da literatura referente ao papel do Doppler como método diagnóstico não-invasivo por meio da mensuração da Velocidade Sistólica Máxima (VSM) da Artéria Cerebral Média (ACM), na evolução e predição de anemia fetal em gestantes isoimunizadas pelo fator Rh.

2 MÉTODO

O estudo em questão classifica-se como uma revisão bibliográfica, cujo levantamento literário foi realizado nos bancos de dados “Medline”, “Lilacs” e “Cochrane”, no período de março de 1989 a novembro de 2015. Os artigos de revisão foram obtidos utilizando-se como descritores os seguintes termos: anemia fetal, Doppler de artéria cerebral média, doença hemolítica perinatal, amniocentese e cordocentese.

A monografia em apreço foi circunstanciada por 48 referências, notadamente por pesquisas das últimas décadas.

3 DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL PELO FATOR RH

3.1 RESENHA HISTÓRICA

Conhecida de alguns séculos, atribui-se a uma parteira francesa, Louise Bourgeois, o relato da DHPN, em 1609, ao descrever o nascimento de gêmeos: o primeiro, grandemente edemaciado (*hydrops fetalis*), morre de imediato, e o segundo, apresentando icterícia intensa (*icterus gravis*), também falece, em opistótono, dias depois⁷.

A causa de DHPN foi determinada por Levine em 1941 depois da descoberta do sistema Rh por Landsteiner e Weiner, em 1940. Certa puérpera, após dar à luz um natimorto hidrópico, experimentou grave reação após transfusão com o sangue do marido. Verificou-se posteriormente, tratar-se de uma mulher Rh (D) negativo com poderoso anticorpo contra as hemácias Rh (D) positivo do sangue que recebera (apud REZENDE FILHO, 2002, p. 41)⁷.

Em 1953, Bevis reconheceu que o espectrofotômetro, através de mensuração do líquido amniótico, parecia alterar a densidade óptica a 450nm em fetos que tinham DHPN (apud MARI, 2005, p.324)¹¹.

Liley (1956) realizou a primeira amniocentese em gestante com risco de anemia para obtenção de bilirrubina fetal e análise espectrofotométrica, e, em 1960, descreveu a técnica e as complicações da amniocentese. Em 1961, Liley descreveu o método utilizado para observar as alterações na densidade óptica a 450nm (delta OD450) e prever a severidade da DHPN, e em 1963 realizou a primeira transfusão em um feto anêmico guiado por Raios-X. Em 1964, Freda et al. realizou a primeira transfusão em fetos com 26 semanas. Este foi o primeiro caso de cirurgia fetal aberta (apud MARI, 2005, p.325)¹¹.

Freda et al resumiram, em 1975, seus 10 anos de experiência clínica com imunoglobulina Anti-Rh, confirmaram que essa globulina, administrada à mulher Rh negativa não sensibilizada nas primeiras 72 horas após o parto, era altamente protetora^{3,4}.

Bowmann e Pollock(1978) identificaram que para evitar isoimunização por hemorragias feto-maternas distantes do termo, foram administrados 300µg de anticorpo rotineiramente por via intramuscular a todas as mulheres D-negativas não sensibilizadas com 28 semanas, novamente com 34 semanas e, quando submetida amniocentese ou houver hemorragia uterina. Quando o lactente era D-positivo, foi administrada uma terceira dose da imunoglobulina à mãe após o parto. Esse programa proporcionou uma queda na incidência da doença, durante a gravidez, de 1,8% para 0,07% (apud CUNNINGHAM et al, 2000 p. 867)⁴.

O mesmo sucesso foi demonstrado por Bowman et al. com apenas uma dose 300µg de IgRh aplicada na 28ª semana de gestação e no pós parto (BOWMAN et al, apud HARKNESS, 2004 p. 723)³.

O diagnóstico não invasivo de anemia fetal passou a ser uma necessidade da medicina fetal, em virtude das possíveis complicações da amniocentese e cordocentese, reservando este procedimento apenas para os casos mais graves, que necessitem de terapia intrauterina.

A dopplervelocimetria tem sido o método mais pesquisado nos últimos 20 anos, pois além de ser método não invasivo, fornece informações importantes sobre a hemodinâmica fetal, sendo capaz de detectar as alterações circulatórias sobre o concepto.

A aplicabilidade do Doppler da ACM na DHPN e os efeitos da transfusão intravascular na circulação fetal começaram a ser estudados em 1989 por Mari et al. Identificou-se que em todos os casos de anemia fetal, a ACM apresentava após transfusão um valor de pico de VSM menor que o anterior à transfusão. A anatomia da ACM sugeria que este vaso poderia ser examinado com um ângulo de zero grau, e, então, a velocidade sanguínea pôde ser mensurada com acuidade¹².

Os estudos atuais destacam a correlação existente entre o hematócrito fetal (Htc) e a VSM - ACM. Mari et al. (2000) em estudos utilizando o pico sistólico da artéria

cerebral média(ACM) tem demonstrado ser um dos melhores métodos não invasivos para a predição de anemia fetal⁹.

O desenvolvimento de outras técnicas não invasivas para a predição da anemia fetal é um desafio para pesquisadores em todo o mundo. O fluxo sanguíneo dos fetos acometidos com anemia se caracteriza por diminuição da viscosidade e aumento na sua velocidade e a dopplervelocimetria tem sido usada em diversos vasos fetais¹³.

A dopplervelocimetria da artéria cerebral média está sendo exaustivamente correlacionada como bom preditor de anemia fetal¹⁴ e é método promissor para, em futuro próximo, evitar inúmeras cordocenteses e amniocenteses desnecessárias.

Na opinião de Mari (2005), o uso da VSM-ACM em medicina fetal tornou-se uma realidade¹¹. Parece ser o melhor exame não invasivo para o diagnóstico de anemia fetal.

3.2 ETIOPATOGENIA

Doença causada pela passagem de hemácias fetais contendo antígenos Rh para a circulação materna (de grupo sanguíneo Rh-negativo), desencadeando no sangue materno, uma resposta imunológica, que leva à produção de anticorpos anti-Rh. Posteriormente, haverá uma passagem transplacentária desses anticorpos para a circulação fetal, iniciando-se, então, um processo de hemólise progressiva.

O fato de a doença ser identificada em pouquíssimas gestações resulta de algumas circunstâncias:

- (1) Taxas variáveis de ocorrência de antígenos de hemácias;
- (2) Antigenicidade variável;
- (3) Passagem transplacentária insuficiente de antígeno ou anticorpo através da placenta;
- (4) Variabilidade da resposta materna ao antígeno;
- (5) Proteção de isoimunização por incompatibilidade ABO do feto e da mãe⁴.

Em fetos Rh-D positivos, os anticorpos maternos são adsorvidos às hemácias fetais e estes atuam como hemolisinas levando a uma taxa acelerada de hemólise. A detecção de anticorpos adsorvidos é mais bem realizada pelo teste de Coombs direto. As alterações patológicas nos órgãos do feto e do recém-nascido variam com a gravidade do processo. O feto ou lactente gravemente afetado pode mostrar considerável edema subcutâneo, assim como derrame para as cavidades serosas - hidropsia fetal.

A hemólise excessiva e prolongada serve para estimular hiperplasia eritróide acentuada da medula óssea e, também, grandes áreas de hematopoiese extramedular, particularmente no baço e fígado, que, por sua vez, podem causar disfunção hepática. Pode haver cardiomegalia e hemorragias pulmonares. A ascite, a hepatomegalia e a esplenomegalia podem ser tão acentuadas e causar distócia grave. O hidrotórax pode comprometer a respiração após o nascimento.

A fisiopatologia da hidropsia é ainda obscura. As teorias que explicam a sua causa incluem:

- (1) Insuficiência cardíaca por anemia intensa;
- (2) Extravasamento capilar causado por hipóxia da anemia grave;
- (3) Hipertensão venosa portal e umbilical por ruptura de parênquima hepático por hematopoese extra medular;
- (4) Hipoproteinemia causada por disfunção hepática.

Nicolaidis et al (1985) estudando fetos hidróticos concluíram que o grau e a duração da anemia influenciam a intensidade da ascite, e esta é agravada por hipoproteinemia⁴.

Fetos com hidropsia podem chegar à morte intraútero por anemia profunda e insuficiência circulatória.

O número de mortes perinatais por doença hemolítica causada por D-isoimunização caiu dramaticamente. A razão mais comum é devido a administração de imunoglobulina D, outra é que o feto mais propenso a ser seriamente afetado pode ser tratado por transfusões intravasculares ou ser retirado pré-termo⁸.

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da isoimunização é feito pelo teste de Coombs indireto. Um teste positivo confirma o diagnóstico.

Após a confirmação do diagnóstico da sensibilização, é obrigatória a realização do exame de painel de hemácias, o qual permite a identificação do antígeno específico causador daquele processo.

A anemia fetal pode ser suspeitada a partir da história clínica de isoimunização Rh em gestação anterior, da titulação dos anticorpos antieritrocitários no sangue materno, do exame ultrassonográfico, da dopplervelocimetria de vasos fetais como a artéria cerebral média, além da amniocentese com a aferição da bilirrubina no líquido amniótico. Porém, o padrão ouro para o diagnóstico é a cordocentese e a determinação da hemoglobina fetal.

3.3.1 História obstétrica

Um passado obstétrico de recém-nascidos submetidos à fototerapia, à exsanguineotransfusão neonatal e a transfusões intrauterinas indicam casos de maior gravidade, visto que as gestações subsequentes tendem a ser mais graves que as pregressas.

Uma história de hidropsia fetal ou de natimorto hidrópico indica um caso de extrema gravidade, com possibilidade de repetição do quadro em 80% das vezes se não houver intervenção adequada do profissional de medicina fetal⁴.

De grande valor, nas pacientes com suspeita de isoimunização, indagar sobre hemotransfusão sem conhecimento prévio do fator Rh.

O estado do antígeno D paterno é de suma importância, porque, se ele for negativo, então o feto pode ser não afetado.

3.3.2 Teste de Coombs indireto

O teste de Coombs indireto também auxilia na determinação da gravidade dos casos. Titulações de Coombs de 1:2, 1:4 e 1:8 indicam apenas a necessidade de repetição do exame mensalmente, estando descartada a utilização do diagnóstico fetal invasivo.

Teste de Coombs indireto com título maior ou igual a 1:16 (título crítico), repetido e confirmado, indica a necessidade de pesquisa de hemólise fetal, devido a possibilidade de doença hemolítica grave.

Uma história obstétrica minuciosa e a titulação do Coombs indireto apresentam uma correlação de 62% com o grau de anemia fetal².

3.3.3 Métodos Invasivos

3.3.3.1. 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 à biopsia de vilo corial ou amniocentese, para estudo citogenético ou pesquisa de infecção fetal. Não há razão para proceder-se a utilização de método invasivo apenas para determinar o Rh fetal, mas não se deixará de determiná-lo quando é a paciente submetida a um desses procedimentos com outros fins⁷.

A presença do antígeno D do grupo Rhesus determina que o indivíduo é Rh positivo, e sua ausência, que este indivíduo é Rh negativo. No manejo de uma gestante Rh negativo sensibilizada, é importante conhecer o tipo sanguíneo paterno e do feto, porque se o feto é Rh negativo, o anticorpo materno não será a causa de doença hemolítica.

Evidências recentes sugerem que a deleção RhD resulta na maioria de fenótipos RhD negativos em brancos; a localização desta deleção tem sido caracterizada. Dois métodos para determinação da zigosidade RhD usando amostras sanguíneas são descritas, uma baseada na amplificação direta da deleção e outra usando PCR para comparar a dosagem do gene RhD com gene referente.

Bennet et al. em 1993 comparou o tipo sanguíneo RhD fetal determinado por PCR do líquido amniótico com o obtido por amostra sanguínea fetal. Eles encontraram um consenso em 100% dos casos usando os dois métodos para determinação do tipo sanguíneo fetal. Estudos mais recentes encontraram acurácia na predição do antígeno Rh por PCR do líquido amniótico em 99,7³.

Quando os fetos determinados por esta técnica são Rh negativos, maiores investigações para doença hemolítica tornam-se desnecessárias.

Novas tecnologias têm sido aplicadas em gestantes aloimunizadas.

A reação em cadeia da polimerase quantitativa hoje pode ser usada em vez da sorologia para determinar com mais precisão a zigosidade do RHD paterno. No caso de genótipo desconhecido ou um RHD paterno heterozigoto, novas técnicas de DNA tornam possível diagnosticar o tipo sanguíneo fetal através de células do DNA fetal livre no plasma materno¹⁵.

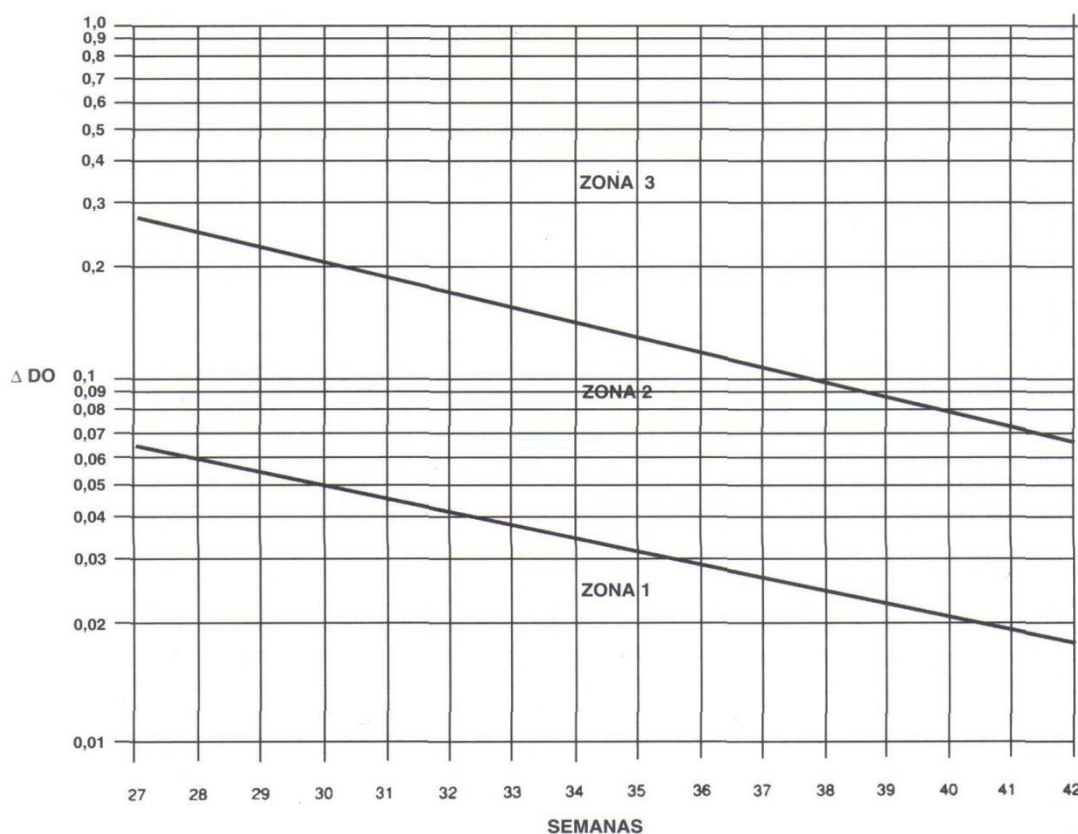
O DNA fetal livre de células para a genotipagem RHD fetal pode ser utilizado no futuro para decidir quais pacientes devem receber Imunoglobulina Rh antenatal¹⁵.

3.3.3.2 Amniocentese

Em 1961, Liley foi o primeiro a propor o uso da análise espectral do líquido amniótico a 450nm ($\Delta OD 450$) para mensurar o nível de bilirrubina e prever a severidade da doença hemolítica após 27 semanas de gestação. Desde então, amniocenteses tem sido realizadas na predição de anemia fetal⁴.

Liley (1964) construiu um gráfico (gráfico 1) que permite previsão razoavelmente precisa da intensidade da hemólise. Dependendo da intensidade da doença, as amniocentese são repetidas a intervalos de 1 a 3 semanas⁴. A punção seriada durante a gestação aumenta o valor preditivo da espectrofotometria¹³.

Gráfico 1 - Gráfico de Liley usado para representar a gravidade da hemólise fetal com isoimunização das hemácias.



Adaptado de Cunningham et al., 2000 p. 869.

Conforme o gráfico acima, a gravidade da doença varia de acordo com os valores da densidade óptica:

Zona 1: os valores da densidade óptica indicam feto não afetado, apenas doença leve, ou um feto D-negativo, com hemoglobina acima de 13 g/dl, devendo a amniocentese ser repetida a intervalos de 3 semanas².

Zona 2 : o prognóstico é menos preciso, mas o feto está sob risco moderado a grave e pode ser necessário repetir a amniocentese (2-3 semanas) ou obter amostra de sangue fetal para estabelecer a condição real do feto.

Nos casos de maior gravidade, com história obstétrica desfavorável, sinais ultrassonográficos de descompensação fetal ou Doppler arterial ou venoso alterado, está indicado o início do tratamento intrauterino com transfusões intravasculares ou então a repetição da amniocentese em 7 dias para que seja avaliada a progressão do quadro².

A zona 2 é subdividida em inferior e superior:

- Zona 2 inferior: concentração esperada de Hbf está entre 11,0 e 13,9 g/dl;
- Zona 2 superior: o nível de Hbf previsto varia de 8,8 a 10,9 g/dl⁴.

Zona 3: os valores indicam um feto gravemente afetado, com Hbf abaixo de 8g%. Nesse caso o risco de óbito fetal é iminente. O tratamento intrauterino está prontamente indicado. Nas gestações acima de 34 semanas está indicada a interrupção da gestação para alguns autores².

Embora a amniocentese permita identificar o genótipo do feto no início da gestação ou estimar a taxa de lecitina-esfingomielina no final da mesma, a sua utilidade no segundo trimestre da gestação no acompanhamento da isoimunização Rh tem sido questionado¹⁶.

- (1) Cerca de 1% a 2% das amniocenteses são complicadas por ruptura de membranas amnióticas, parto prematuro, sangramento vaginal, e a perda fetal ocorre em aproximadamente em 0,5% casos;
- (2) Hemorragia transplacentária pode piorar a sensibilização, e ocorre em 2 a 11% das amniocenteses;
- (3) Os valores $\Delta OD450$ podem ser falsamente elevados na presença de mecônio ou sangue;
- (4) Em gestações afetadas por processos não-hemolíticos como isoimunização Kell e infecção por Parvovírus B19, a amniocentese não tem utilidade na predição de anemia fetal¹⁷;
- (5) Não há números consistentes quanto à frequência ótima na repetição dos exames⁷;
- (6) Segundo Queenan, a curva de Liley parece não funcionar antes de 27 semanas⁷;

Apesar dessas limitações, a análise do líquido amniótico ainda é uma forma importante e aceita de avaliar a mulher isoimunizada. Queenan et al. (1993) forneceram dados acerca da utilidade da análise do líquido amniótico com apenas 14 semanas, obtendo sensibilidade de 83% e especificidade de 94% na predição de anemia fetal moderada ou severa (CUNNINGHAM et al., 2000 p.869)⁴.

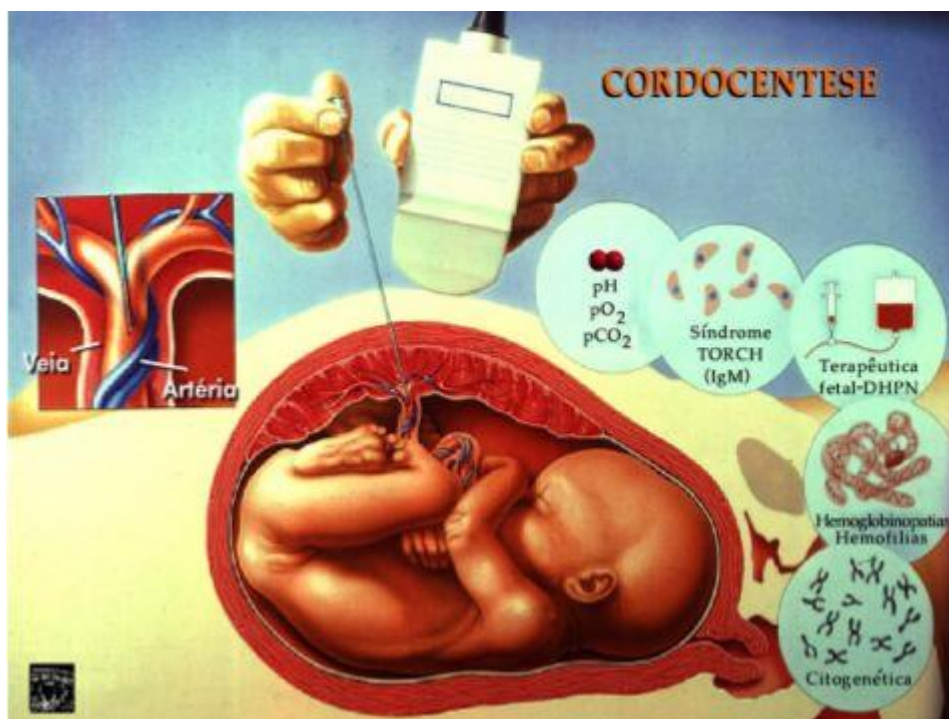
3.3.3.3 Cordocentese

Introduzida por Daffos em 1983, consiste na punção do cordão umbilical com agulha fina pela via transabdominal e guiada pela ultrassonografia⁷.

A normatização da cordocentese no tratamento da anemia fetal, principalmente resultante dos quadros de isoimunização materna pelo fator Rh foi o principal fator responsável pelo aumento da sobrevida perinatal, sobretudo nos fetos hidrópicos¹⁸.

O método “gold standard” para detecção de anemia fetal é a cordocentese guiada pelo Ultrassom³, uma vez que permite a dosagem direta do hematócrito e da concentração de hemoglobina e, ainda, permite a identificação do grupo sanguíneo fetal (Figura 1).

Figura 1 - Cordocentese



Fonte: cedida gentilmente por Rezende Filho, 2002 p.21.

Segundo Plecas et al. (1990), a cordocentese revolucionou a terapêutica da DHPN, posto que possibilitou, pelo acesso direto à circulação fetal, a realização da TIV, hoje considerada a forma de tratamento mais precisa nos fetos anêmicos, e tornando obsoleta a via intraperitoneal¹¹.

O risco de complicação é mais alto quando comparado com outras modalidades usadas no acompanhamento dessas gestantes, entretanto, seu uso é geralmente reservado para aquelas pacientes com incremento na VSM-ACM ou $\Delta OD450$ ³.

São complicações inerentes à cordocentese: piora da isoimunização, trombose ou sangramento da veia umbilical, ruptura prematura das membranas, parto prematuro, corioamnionite, sofrimento fetal agudo e óbito fetal. A maioria dos serviços de Medicina Fetal relata taxa de perda fetal aproximadamente de 1 a 1,5%¹³.

Hematoma de cordão pode ser visto e são frequentemente assintomáticos, mas eles podem levar a bradicardia e rápida deterioração fetal. A incidência de bradicardia durante o procedimento tem sido de 3,1% a 12%, com ocorrência mais comum após punção da artéria umbilical. O risco de HFM é de aproximadamente 40%³.

As complicações estão diretamente relacionadas à idade gestacional em que foi realizado o procedimento, à experiência do examinador e à indicação do exame. É um procedimento invasivo que requer equipe médica especializada, material apropriado e tem riscos ponderáveis na sua realização.

O diagnóstico não invasivo da anemia fetal passou a ser uma necessidade da medicina fetal, em virtude das possíveis complicações da cordocentese, reservando este procedimento apenas para os casos mais graves, que necessitem de terapia intrauterina.

3.3.4 Métodos não invasivos

3.3.4.1 Ultrassonografia

A ultrassonografia é um importante método coadjuvante na condução das gestantes sensibilizadas. Permite não só a exploração precisa e detalhada dos fetos afetados, como também, através de técnicas invasivas, conhecer os parâmetros hematológicos e a possibilidade de tratamento daqueles severamente afetados.

Este exame tem papel fundamental no auxílio aos procedimentos invasivos, guiando tanto a amniocentese quanto a cordocentese. A punção guiada pelo Ultrassom diminui a incidência de complicações como a HFM uma vez que evita punções transplacentárias, e diminui também a incidência de lesões fetais.

Não apresenta papel importante no diagnóstico da anemia fetal, visto que suas alterações são tardias, mas é capaz de definir a extensão da doença.

A ultrassonografia deverá incluir, além do exame do feto, a análise do cordão umbilical, da placenta e do líquido amniótico.

Alterações na circunferência abdominal (CA) são alguns dos sinais ultrassonográficos de maior importância na doença incipiente do feto não-hidrópico. Aumento súbito na CA sugere hepatomegalia secundária à hematopoiese⁷.

Quando o produto está mais gravemente comprometido pela DHPN, é a hidropsia a manifestação ultrassonográfica mais evidente. É ainda possível identificar as seguintes alterações⁷:

- (1) Ascite: o acúmulo de 30 ml de líquido na cavidade peritoneal faz aparecer o sinal de duplo contorno dos órgãos ocultos. Atingidos 100 ml, encontra-se, o sinal clássico de ascite fetal.
- (2) Edema: pode ocorrer acúmulo de líquido na face, abdome, região occipital, calota craniana, mãos e pés.
- (3) Derrame pericárdico e pleural: os derrames pleurais são identificados com menor frequência e têm resolução rápida quando comparados aos pericárdicos que, a despeito da terapêutica, são os últimos a desaparecer.
- (4) Líquido amniótico: fetos em estágios iniciais da doença tendem a apresentar aumento do volume de líquido amniótico.
- (5) Cordão umbilical: a boa visualização do cordão umbilical é necessária à realização da cordocentese, tanto diagnóstica como terapêutica.
- (6) Placenta: local onde mais precocemente aparecem sinais de hemólise fetal. À medida que a doença progride, a arquitetura do órgão se transforma com a gradual evolução para edema e anasarca.

Uma variedade de outros parâmetros ultrassonográficos tem sido usada para detectar fetos com risco de anemia fetal. Esta inclui a espessura placentária, a alteração fluxométrica da artéria e veia umbilical e da artéria esplênica, o comprimento hepático e o perímetro esplênico. Eles não têm sido considerados capazes de se reproduzir na prática clínica⁵.

Iskaros et al. em 1998, comparando Doppler e parâmetros ultrassonográficos para predição de anemia fetal em gestações sensibilizadas, mensuraram: VSM-ACM, velocidade máxima da veia umbilical intra-hepática, comprimento hepático e perímetro esplênico. Este estudo confirmou que a VSM - ACM é o melhor método não invasivo no manejo de fetos com risco de anemia, com sensibilidade de 100%

seguido da velocidade máxima da veia umbilical intra-hepática com sensibilidade de 83%. A sensibilidade era menor para perímetro esplênico e comprimento hepático - 66 e 33% respectivamente⁵. Portanto, salienta-se a importância do Doppler na detecção de anemia fetal.

3.3.4.2 Dopplerfluxometria

É um método não invasivo que permite amplos estudos sobre a fisiologia circulatória fetal e, portanto, tem grande aplicabilidade no diagnóstico da anemia fetal.

A hemólise fetal, se progressiva e acentuada, leva a queda do hematócrito e redução na viscosidade sanguínea, que, por sua vez, leva a um aumento no débito cardíaco com o objetivo de manter constante o suprimento de oxigênio tissular, gerando, no conceito, um estado hiperdinâmico de fluxo.

Este estado de fluxo hiperdinâmico é detectado pela Dopplerfluxometria por meio do aumento na velocidade média de fluxo na artéria aorta torácica descendente, artéria cerebral média e esplênica. Ocorre também um aumento no pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média, indicador direto do aumento compensatório no débito cardíaco¹⁸.

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 isoimunização 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%¹⁹.

No compartimento venoso, ocorrem uma redução no percentual de fluxo reverso na fase de contração atrial, identificado no Doppler da veia cava inferior (VCI) e um aumento na velocidade global de fluxo no ducto venoso (DV)¹⁸.

Nos estágios mais avançados de anemia fetal podem surgir sinais de insuficiência cardíaca, demonstrados no Doppler venoso pelo aumento no percentual de fluxo reverso na fase de contração atrial na VCI, pela diminuição ou reversão do fluxo, na fase de contração atrial no DV e pelo surgimento de pulsatilidade na veia umbilical, achado terminal, indicativo de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

O exame dopplervelocimétrico do compartimento venoso, ao que parece, não apresenta sensibilidade suficientemente alta para que possa ser utilizado no diagnóstico de anemia fetal, porém parece ser importante indicador de gravidade da anemia, devendo ser utilizado rotineiramente no acompanhamento dos fetos anêmicos¹⁸.

A dopplervelocimetria pode ser o único meio não invasivo de acesso ao nível de hemoglobina fetal¹³.

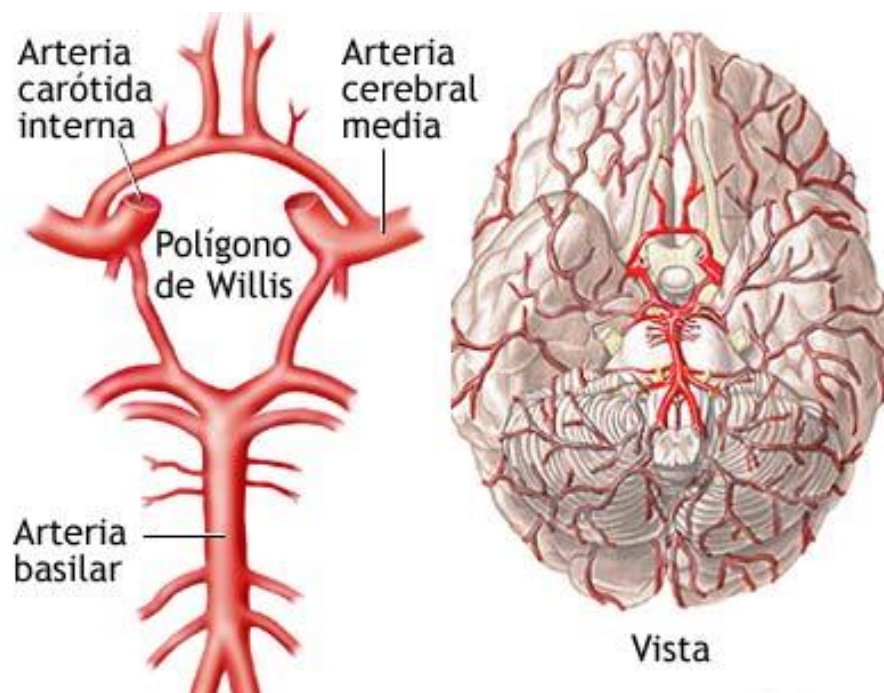
Na última década, estudos utilizando o pico sistólico da ACM têm demonstrado ser um dos melhores métodos não invasivos para a predição da anemia fetal. Neste contexto merece destaque diferenciado o Doppler da ACM, motivo da revisão em tela.

4 DOPPLER DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

4.1 ANATOMIA

Do ponto de vista anatômico, a ACM é vaso de grande importância, porque irriga grande parte do território cerebral, tendo sua origem na artéria carótida interna. Os ramos cerebrais das artérias carótidas e das vertebrais unem-se na base do crânio em círculo arterial denominado polígono de Willis, que apresenta o formato de hexágono, formado pelas artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores e unidas pelas comunicantes, anterior e posterior (Figura 2).

Figura 2 - Polígono de Willis – Anatomia



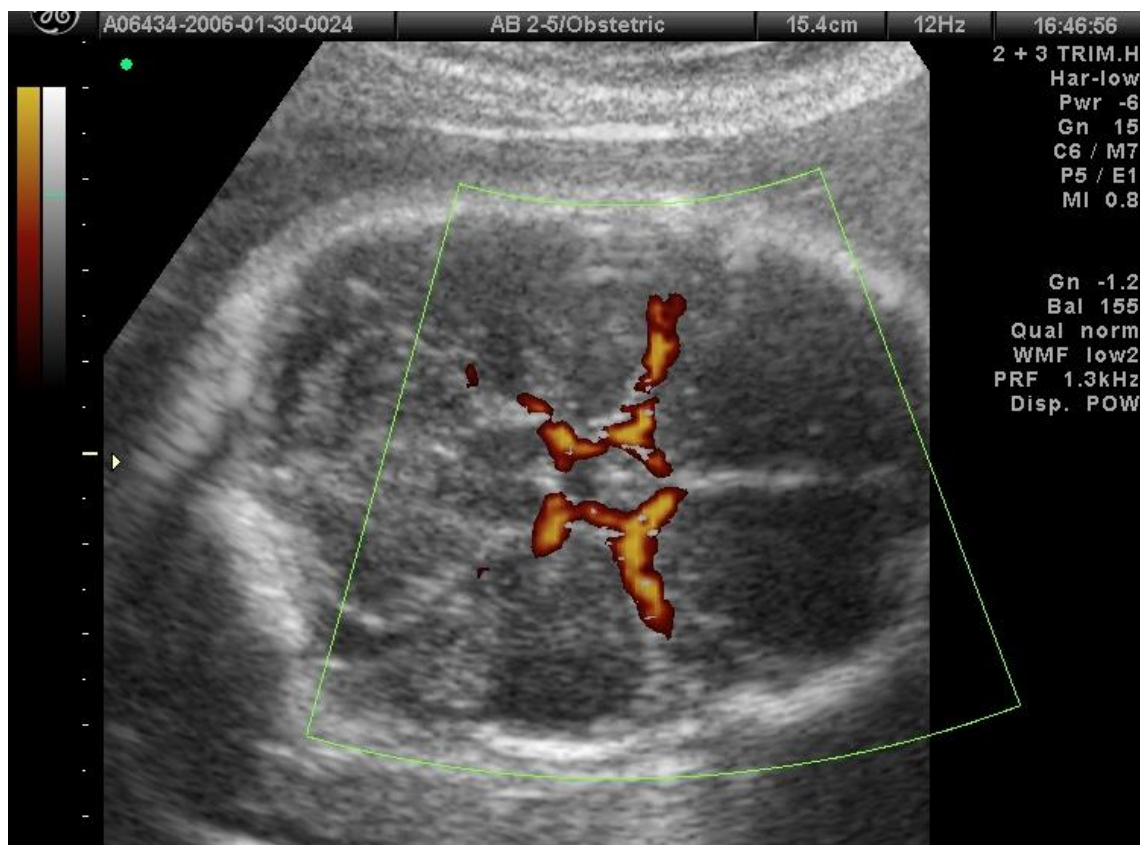
Fonte: disponível em <http://umm.edu/health/medical/spanishency/images/poligono-de-willis>.

O polígono de Willis é responsável pelo fluxo sanguíneo da região cortical e subcortical, incluindo o córtex a nível da fissura de Sylvius e áreas mais profundas como o putâmen e o globo pálido²¹.

A ACM apresenta a vantagem de ser encontrada facilmente por meio da dopplervelocimetria¹² e, devido à sua localização anatômica, permite a obtenção de

ângulos adequados entre o feixe sonoro e o vaso avaliado, adquirindo-se sonogramas sem artefatos¹⁹ (Figura 3).

Figura 3 - Polígono de Willis: Power - Doppler

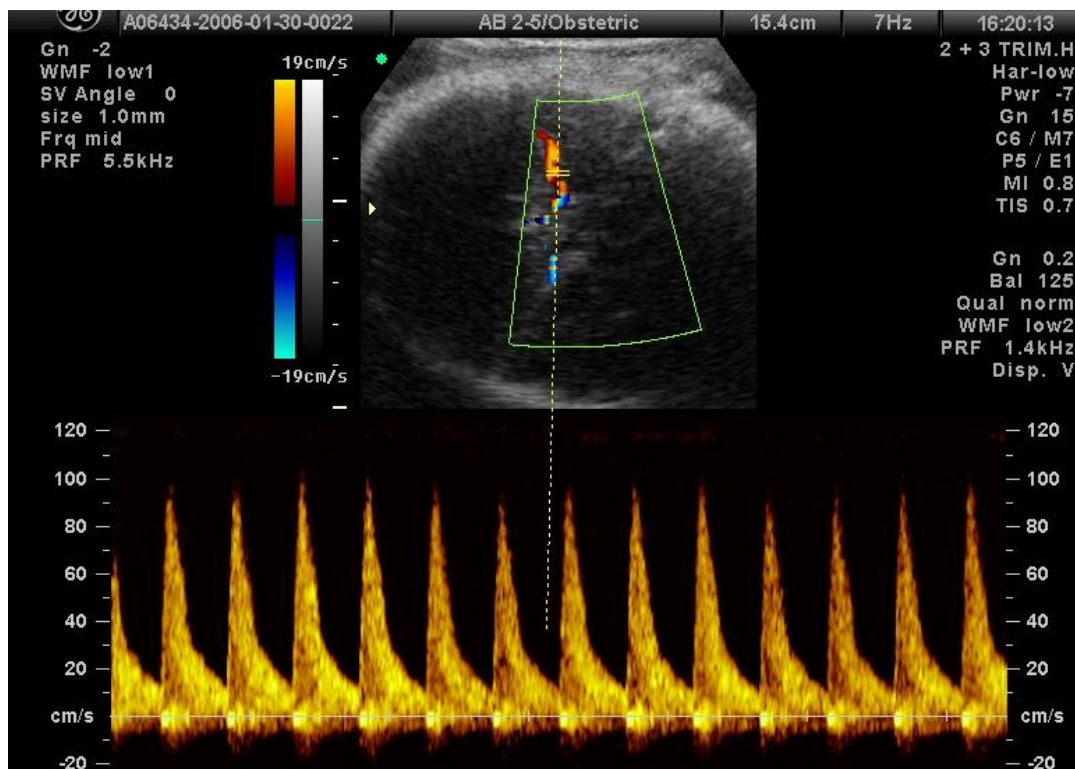


Fonte: imagem cedida pela Clínica Vitória Medifetus.

4.2 TÉCNICA PARA MENSURAÇÃO DA VSM - ACM

É importante enfatizar que o treinamento de ultrassonografistas é condição “sine qua non” para a correta avaliação da VSM - ACM⁵ (Figura 4).

Figura 4 - Doppler da ACM



Fonte: imagem cedida pela Clínica Vitória Medifetus.

Para a obtenção de resultados fidedignos na dopplervelocimetria, é necessário que o operador esteja atento na metodologia utilizada. Uma das observações que devem ser feitas está relacionada ao ângulo de insonação²¹.

A ACM é estudada próxima à origem da carótida interna, com ângulo de insonação próximo de zero grau sem o uso do ângulo de correção³. Os resultados indicam que nenhum segmento da ACM, com exceção da área próxima a divisão em ramos terminais, pode mostrar bom resultados. A razão porque a área distal da ACM não tem boa reprodutibilidade é devido ao fator técnico: qualquer movimento mínimo da cabeça fetal pode deslocar o volume de sangue para um dos ramos, prejudicando o exame¹¹.

Em medições com ângulo de insonação $> 10^\circ$, o risco de erro para avaliação de velocidades é agravado¹⁹.

Mari et al. (2005) enfatiza os passos para a correta mensuração da VSM – ACM¹¹:

- (1) O feto precisa estar em repouso (ausência de respiração ou movimentos);
- (2) Um corte axial do cérebro é obtido a nível do osso esfenóide;
- (3) O Doppler colorido identifica o polígono de Willis;
- (4) A imagem do polígono de Willis é ampliada;
- (5) O zoom amplifica a área da ACM, que então ocupa mais de 50% da tela. A ACM deve ser visibilizada em todo o seu comprimento;
- (6) O volume da amostra (1 mm) é posicionado imediatamente após a origem da ACM na artéria carótida interna (1-2 mm)⁵.

De acordo com a técnica proposta por Mari et al. (1989) que observaram haver variação de velocidade (para menos) à medida que se distancia da origem do vaso¹², a mensuração próximo a origem da ACM está associado com menor variabilidade intra e interobservador¹¹.

- (1) O ângulo entre a direção do fluxo sanguíneo e o feixe do ultrassom é próximo a zero grau, o ângulo de correção não deve ser usado.
- (2) As ondas sistólicas de velocidade de fluxo da ACM são mostradas e o ponto mais alto da onda (VSM) é mensurado. As ondas devem ser todas similares.
- (3) A sequência acima é repetida pelo menos três vezes em cada feto.

A sensibilidade da VSM - ACM para diagnóstico de anemia fetal varia de 7% a 100% em mãos de diferentes operadores²³.

Se um ultrassonografista é bem treinado na mensuração da VSM - ACM, o acompanhamento da paciente de risco para anemia fetal pode ser baseado na VSM - ACM; se o ultrassonografista não é treinado apropriadamente, é melhor usar diferentes estratégias para diagnóstico de anemia fetal¹¹.

Mari et al. em 2005 não identificaram problema em se expressar a anemia do conceito usando desvio-padrão (DP) ou valores absolutos, ou diferentes curvas de VSM - ACM baseadas em fetos normais nesta população. Entretanto, quando investigadores não treinados utilizam parâmetros da VSM - ACM em fetos com risco de anemia para predizer esta condição, torna-se um problema.

Bartha et al (2004) comparando diferentes curvas de referência de velocidade de fluxo sanguíneo da ACM de uso rotineiro na predição de anemia fetal, relatam que a curva de Mari apresentou o melhor ponto de corte (1,5 MoM), maior sensibilidade e especificidade para predição desta condição. Entretanto, com exceção da curva de Mari, os demais pontos de cortes usados atualmente por alguns autores devem ser modificados suficientemente para fornecer suporte clínico para decisões²³.

Salvi et.al. em 2015 avaliaram a confiabilidade do índice de pulsatilidade (IP) da ACM e a VSM nas porções proximais e distais dos vasos em fetos saudáveis e anêmicos. Não houve diferença significativa entre as aferições em porções proximais e distais para a VSM ($P = 0,53$) e IP ($P = 0,23$) em fetos saudáveis ou anêmicos. Os resultados deste estudo sugerem que o uso do campo distal à raiz do vaso é uma alternativa aceitável para a medição da IP e VSM da artéria cerebral média, quando a investigação do campo proximal é tecnicamente difícil²⁴.

4.3. REVISÃO DE LITERATURA

Os trabalhos de Mari et al. foram os pioneiros em utilizar o Doppler da ACM na DHPN.

Mari et al. (1989) investigam com o Doppler, antes e após a correção da anemia fetal na isoimunização Rh, o IP 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 IP dos vasos estudados antes e após correção da anemia fetal. Os dados sugerem que o IP não pode ser utilizado como indicador da anemia fetal na faixa do hematócrito estudado. Neste estudo, sugeriu-se que, para o diagnóstico de anemia fetal, a VSM - ACM era melhor parâmetro que o IP¹².

Em 1995, Mari et al. relatam que, a confiabilidade do Doppler da ACM, mais especificamente da VSM, em predizer a anemia fetal foi de 100%, com especificidade de 50%. Em fetos normais, a VSM aumenta com a evolução da

gravidez e correlaciona-se inversamente com o hematócrito fetal. Por conseguinte, a VSM - ACM pode ser utilizada no diagnóstico da anemia fetal como técnica não invasiva, reduzindo a necessidade de cordocentese, transfusões intravasculares (TIV) e o número de complicações. A vantagem em se estudar a ACM é que ela pode ser estudada com ângulo de insonação de 0° , não necessitando de correção para o cálculo da VSM²².

A anemia fetal foi definida como valor do hematócrito abaixo de 2 desvios padrão (DP) esperado para idade gestacional e o valor normal da VSM-ACM foi determinado em função da idade gestacional²², como demonstra a tabela 4.

Tabela 4 - Valores de velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (VSM - ACM) em função da idade gestacional e estimados em múltiplos do erro padrão (MEP).

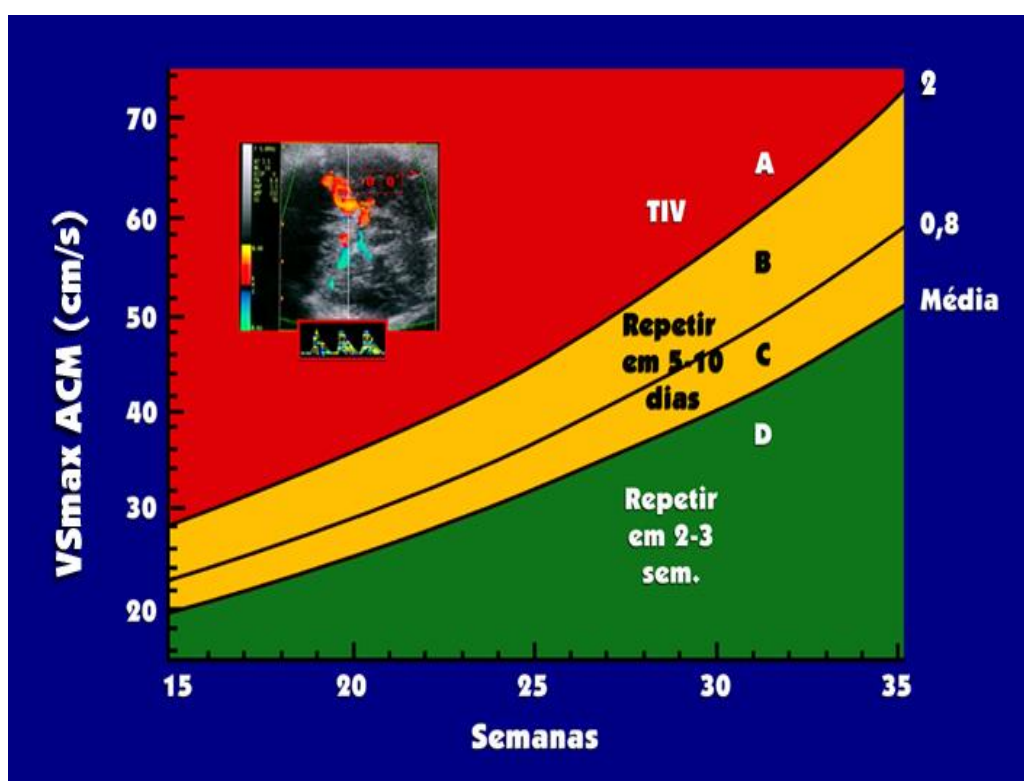
Semanas	MEP				
	-2	-0,5	0	0,8	2
15	14,2	18,5	20,2	23,2	28,6
16	14,9	19,4	21,1	24,3	30,0
17	15,6	20,3	22,1	25,5	31,4
18	16,4	21,3	23,2	26,7	32,9
19	17,1	22,3	24,2	27,9	34,5
20	17,9	23,3	25,5	29,3	36,1
21	18,8	24,4	26,7	30,7	37,8
22	19,7	25,6	27,9	32,1	39,6
23	20,6	26,8	29,3	33,6	41,5
24	21,2	28,1	30,6	35,2	43,5
25	22,6	29,4	32,1	36,9	45,5
26	23,7	30,8	33,6	38,7	47,7
27	24,8	32,3	35,2	40,5	50,0
28	26,0	33,8	36,9	42,4	52,3
29	27,2	35,4	38,9	44,5	54,8
30	28,5	37,1	40,5	46,6	57,4
31	29,9	38,9	42,4	48,8	60,2
32	31,3	40,7	44,4	51,1	63,0
33	32,8	42,6	46,5	53,5	66,0
34	34,4	44,7	48,7	56,1	69,1
35	36,0	46,8	51,1	58,7	72,4
36	37,7	49,0	53,5	61,5	75,9
37	39,5	51,3	56,0	64,4	79,5
38	41,4	53,8	58,7	67,5	83,2
39	43,3	56,3	61,5	70,7	87,2
40	45,4	59,0	64,4	74,1	91,3
41	47,5	61,8	67,4	78,6	95,7
42	49,8	64,7	70,7	81,3	100

Adaptado de Mari et al. 1995.

Mari et al. (1995) propuseram uma curva de valores da VSM - ACM para o acompanhamento fetal e estimativa do grau de comprometimento do concepto e a necessidade de intervenção. Quatro zonas de risco de anemia foram identificadas: (1) Zona A; (2) Zona B, (3) Zona C e (4) Zona D²².

No nosso meio, Rezende Filho adaptou, em 2002, a curva de Mari et al., propondo um protocolo de acompanhamento conforme o gráfico 2.

Gráfico 2 – Zonas de risco de Mari para anemia fetal, de acordo com a velocidade sistólica máxima (VSM) da artéria cerebral média (ACM), por idade gestacional em semanas. As curvas representam os múltiplos do erro padrão (média; 0,8 e 2).



Fonte: Rezende Filho, 2002.

Faixa verde: corresponde à zona D de Mari, mesmo em pacientes sensibilizadas, não há sinais de hiperdinamia, não há anemia grave que necessite intervenção imediata in útero. Nesta condição está indicada a repetição do Doppler em 2 a 3 semanas.

Faixa amarela: corresponde aos valores de VSM 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. Recomenda-se o Doppler da ACM com 5 a 10 dias.

Valores acima de +0,8 MEP foi o melhor ponto de corte para diferenciar fetos anêmicos e não anêmicos²².

Faixa vermelha: valores acima de +2 MEP, para determinada idade gestacional, que corresponde à zona A de Mari, correlacionam-se com fetos cujo hematócrito é inferior a dois DP (negativos) para a idade gestacional, indicando a necessidade de terapêutica imediata¹⁹.

Mari et al. em 1997 evidenciaram que o aumento do hematócrito fetal reduz significativamente a VSM - ACM, suportando a hipótese que o Doppler serviria para o diagnóstico da anemia fetal²³.

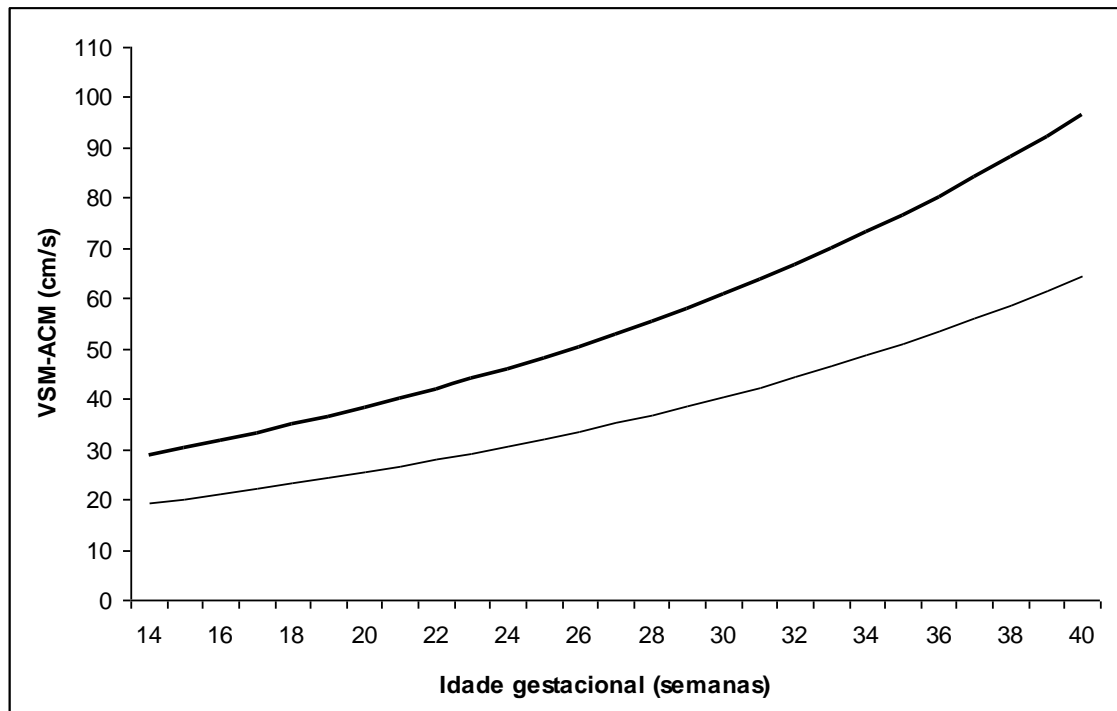
Mari et al. em 2000, investigando fetos anêmicos pela isoimunização Rh, baseados em critérios tradicionais demonstraram que 70% dos procedimentos invasivos realizados para diagnóstico de anemia eram desnecessários, uma vez que os fetos foram considerados não anêmicos ou anêmicos leves⁹. Se VSM - ACM fosse utilizada como critério para intervenção, 70% dos procedimentos teriam sido evitados. Em 111 fetos com risco de anemia devido a isoimunização submetidos à cordocentese, a sensibilidade da VSM - ACM para valores acima de 1,5 múltiplos da mediana (MoM) para a idade gestacional na predição de anemia moderada ou severa foi de 100% e falso-positivo de 12% (Tabela 5 e Gráfico 3).

Tabela 5 - Tabela de referência da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (VSM-ACM) e valores 1,5 múltiplos da mediana (MoM) durante a gestação.

IG(semanas)	VSM-ACM (cm/s)	
	Mediana	1,5 MoM
14	19,3	28,9
15	20,2	30,3
16	21,1	31,7
17	22,1	33,2
18	23,2	34,8
19	24,3	36,5
20	25,5	38,2
21	26,7	40,0
22	27,9	41,9
23	29,3	43,9
24	30,7	46,0
25	32,1	48,2
26	33,6	50,4
27	35,2	52,8
28	36,9	55,4
29	38,7	58,0
30	40,5	60,7
31	42,4	63,6
32	44,4	66,6
33	46,5	69,8
34	48,7	73,1
35	51,1	76,6
36	53,5	80,2
37	56,0	84,0
38	58,7	88,0
39	61,5	92,2
40	64,4	96,6

Adaptado por Mari et al., 2000.

Gráfico 3 - Curva de referência da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (VSM-ACM) e valores 1,5 múltiplos da mediana (MoM) durante a gestação.



Adaptado por Mari et al., 2000.

Teixeira et al. (2000) relataram a correlação entre VSM - ACM e hematócrito fetal. O aumento da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média acima de um DP é forte indicador de anemia fetal. Usando a VSM- ACM > 1 DP, a sensibilidade do teste em prever hematócrito <2 DP esperado para a idade gestacional era somente 64%, mas com especificidade de 100%. Entretanto, a sensibilidade do teste em prever hematócrito <3 DP e <4 DP era 73% e 80%, enquanto a especificidade era 93% e 80%, respectivamente. À semelhança de Mari et al.⁹, Teixeira et al. concluíram que a VSM - ACM é um teste útil na prática clínica para detecção de anemia fetal²⁶.

Divakaran et al. em 2001 fazem uma revisão sistemática das técnicas não invasivas para diagnosticar a anemia fetal na isoimunização pelo fator Rh. Apenas uma investigação foi aprovada segundo o critério de qualidade estabelecido: a de Mari et al. em 2000 que utiliza a VSM – ACM²⁷.

Roberts et al. (2001) monitoraram os fetos na DHPN através da ultrassonografia seriada, semanal ou a cada 2 semanas, utilizando o comprimento do fígado (lobo direito) e a VSM - ACM. A sobrevida fetal total foi de 94%. Entre os fetos com anemia o comprimento do fígado esteve alterado em 93% dos casos e a VSM - ACM, em 79%²⁸.

A resposta à anemia fetal induz ao aumento da hematopoese extramedular, que se traduz pelo acréscimo no comprimento do fígado. A VSM-ACM separa corretamente os fetos com anemia moderada/grave, mas não aqueles com a anemia leve. Ao revés, o comprimento do fígado também discrimina aqueles com anemia leve, oferecendo o diagnóstico precoce do comprometimento fetal²⁸.

Mari et al. em 2002, utilizando a VSM - ACM em fetos com DHPN, percebem que o erro entre a Hbf esperada e a observada pode ser grande em conceptos não anêmicos ou com anemia leve. Quando a anemia se agrava, o erro diminui. Em fetos anêmicos, a alteração do hematócrito determina modificações correspondentes na viscosidade sanguínea 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 tenha anemia leve, apenas modificações não significativas ocorram na sua hemodinâmica; por conseguinte, o Doppler não se altera. Na anemia grave, as modificações da VSM - ACM tornam-se significativas e proporcionais às alterações consignadas na queda da hemoglobina²⁹.

A Hbf varia de 11 g/dl com 17 semanas até 15 g/dl com 40 semanas. A anemia pode ser classificada em três graus diferentes: leve, moderada e grave. A leve é aquela em que a Hbf se encontra abaixo de 0,84 múltiplos da mediana (MoM) para a idade gestacional. Na moderada, a Hbf está abaixo de 0,65 MoM e na grave abaixo de 0,55 MoM (Tabela 6). Há quem indique transfusão sanguínea sempre que a hemoglobina estiver abaixo de 2 g/dl para o normal naquela idade gestacional, que varia entre 12 a 14 g/dl²⁹.

Tabela 6 Curva de referência para concentração de hemoglobina fetal em fetos normais e anêmicos em função da idade gestacional.

IG (semanas)	Concentração de hemoglobina fetal (g/dl)			
	Mediana	0,55MoM	0,65MoM	0,84MoM
18	10,6	5,8	6,9	8,9
19	10,9	6,0	7,1	9,1
20	11,1	6,1	7,2	9,3
21	11,4	6,2	7,4	9,5
22	11,6	6,4	7,5	9,7
23	11,8	6,5	7,6	9,9
24	12,0	6,6	7,8	10,0
25	12,1	6,7	7,9	10,2
26	12,3	6,8	8,0	10,3
27	12,4	6,8	8,1	10,4
28	12,6	6,9	8,2	10,6
29	12,7	7,0	8,3	10,7
30	12,8	7,1	8,3	10,8
31	13,0	7,1	8,4	10,9
32	13,1	7,2	8,5	11,0
33	13,2	7,2	8,6	11,1
34	13,3	7,3	8,6	11,1
35	13,4	7,4	8,7	11,2
36	13,5	7,4	8,7	11,3
37	13,5	7,5	8,8	11,4
38	13,6	7,5	8,9	11,4
39	13,7	7,5	8,9	11,5
40	13,8	7,6	9,0	11,6

Adaptado de Mari et al. em 2000. MoM, múltiplos da mediana. Valores normais de hemoglobina \geq 0,84 MoM; anemia fetal é dividida em leve (hemoglobina < 0,84 MoM), moderada (hemoglobina < 0,65 MoM) e severa (hemoglobina < 0,55 MoM).

Zimmermann et al. em 2002 observaram o aumento da VSM - ACM na detecção de anemia moderada a grave em fetos isoimunizados, abaixo de 35 semanas de gestação, relatando sensibilidade de 88%, especificidade de 87%, valor preditivo positivo de 53% e valor preditivo negativo de 98%. Este estudo também demonstrou que o número de falsos positivos aumenta após 35 semanas, e recomendou 7 dias de intervalo na avaliação pelo Doppler³⁰.

A assistência a isoimunizada pelo Doppler (VSM - ACM) têm se mostrado útil como ferramenta não invasiva na predição de anemia fetal. A desvantagem é que requer testes frequentes (semanalmente), o que pode consumir tempo para ambos: paciente e profissional médico¹⁷.

Rezende Filho et al. (2003) analisando o prognóstico fetal na DHPN, utilizando-se como método de acompanhamento fetal a VSM - ACM, obteve 100% de sobrevivência fetal, através dessa política não invasiva de monitoramento. Utilizando a estratégia de monitoração sonográfica evitou procedimentos invasivos em grande número de conceptos, otimizando-os para os casos de TIV, de tal sorte que o risco de abortamento, morte fetal e parto pré-termo foi reduzido, em 40%. Essa redução não se fez à custa de nenhuma queda da qualidade no acompanhamento fetal, embora a monitoração sonográfica tenha que ser intensiva, frequentemente, uma vez por semana¹⁹.

Figuerola et al. (2003) obtiveram boa correlação entre a medida da VSM - ACM e o grau de anemia fetal, com uma exatidão no diagnóstico de anemia moderada/severa de 92,8%, o que aponta o Doppler, não só como método diagnóstico de anemia fetal como também parece ser útil no seguimento, eleição do momento da transfusão e evolução dos valores de hemoglobina e hematócrito após a realização da mesma¹⁰.

A VSM - ACM pode não somente ajudar no acompanhamento da isoimunização, mas o incremento na VSM-ACM com o tempo pode predizer anemia fetal. Fetos com anemia moderada ou severa têm incremento nos valores da VSM - ACM quando comparados com fetos com anemia leve ou não anêmicos³¹. Neste estudo, Detti et al. (2002) sugeriram que uma única mensuração da VSM - ACM abaixo do ponto de

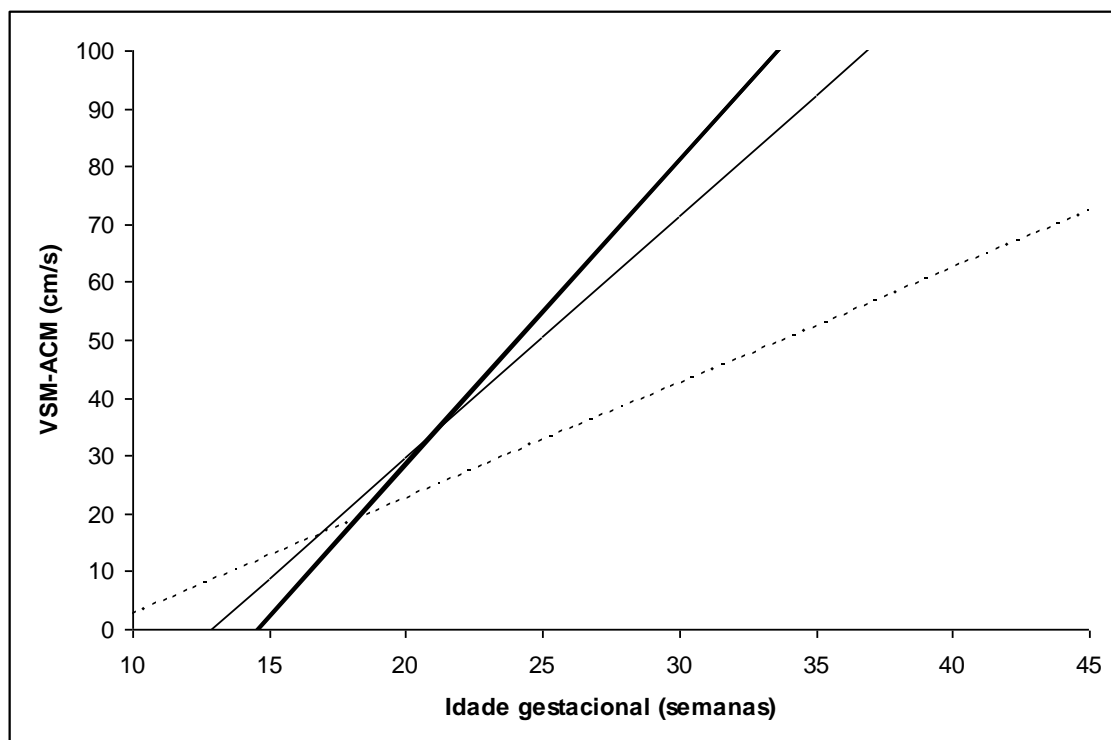
corde de 1,50 múltiplos da mediana (MoM) é inadequado, e que devem ser realizadas 3 mensurações consecutivas com intervalos de 1 semana, antes de prolongar o intervalo do método.

Vignoni et al. (2003) relataram correlação entre a VSM - ACM e hematócrito fetal. Altos valores de VSM - ACM estão associados com anemia fetal³².

Kowalczyk et al. (2003) encontraram diferença estatisticamente significativa entre a VSM - ACM no grupo de fetos com anemia severa comparado ao grupo de não anêmicos ($p < 0,0001$). Entretanto, o mesmo não foi observado entre grupos com anemia moderada ($Hb = 10-12g\%$) e não anêmicos ($Hb > 12g\%$)³³.

Na experiência de Detti et al. (2002), uma regressão linear deve ser desenhada baseada na mensuração da VSM - ACM por 3 semanas consecutivas, e a frequência de repetição do Doppler será baseado na direção desta linha (gráfico 4).

Gráfico 4 - Linha de regressão média para fetos não anêmicos (pontilhado, $y = -17,28 + 1.99x$); fetos levemente anêmicos (linha fina, $y = -53.54 + 4.17x$) e fetos severamente anêmicos (linha grossa, $y = -76,82 + 5.26x$).



Adaptado de Detti et al., 2002.

Em 2003, Detti et al. propõem um protocolo de acompanhamento baseado na regressão linear do Doppler da VSM - ACM³⁴. Se a linha está à direita da linha pontilhada (gráfico 4), o Doppler pode ser realizado com intervalos de 2-4 semanas, dependendo do título de anticorpos e da história obstétrica prévia. Se a linha está entre a linha pontilhada e a linha fina, o Doppler da VSM - ACM deverá ser repetido com intervalo de 1-2 semanas baseado no risco inicial da paciente. Finalmente, se a regressão linear é para a esquerda desta linha fina e a VSM - ACM, está abaixo de 1,5 MoM, o teste deve ser realizado semanalmente. Uma vez que a VSM - ACM se apresentar acima de 1,50 MoM (linha grossa), cordocentese ou a interrupção da gestação é recomendada³¹.

Em artigo de revisão, Mari et al. (2005) referem que no primeiro atendimento, em pacientes com risco de anemia fetal por isoimunização, mensura-se a VSM - ACM. Se o valor está abaixo de 1,5 múltiplos da mediana (MoM), repete-se a VSM - ACM em 1 semana. Se o valor permanece abaixo 1,5 MoM, o seguimento é semanal. Em seguida, realiza-se uma regressão linear analisando os três valores consecutivos; se a linha é para a direita da linha fina (gráfico 4), o Doppler é repetido com intervalos que variam entre 2 a 4 semanas, baseado no risco da paciente. Em seguida, a decisão de repetir o Doppler varia de acordo com a VSM - ACM. Se a linha permanece à direita da linha fina, o Doppler é repetido a cada 2 semanas até 35 semanas. Nesta idade gestacional, se o valor permanece abaixo do ponto do corte de 1,5 MoM, procede seguimento semanal. Se o valor está acima de 1,5 MoM, avalia-se o incremento na VSM - ACM, administra-se corticoide e o parto é indicado.

Outra alternativa para manejo de gestação < 35 semanas em que a VSM - ACM torna-se maior que 1,5 MoM, é repetir o exame em 2-3 dias, se persistir o incremento, está indicada a cordocentese e pode ser realizada a transfusão intravascular, conforme relata Mari et al. em 2005¹¹.

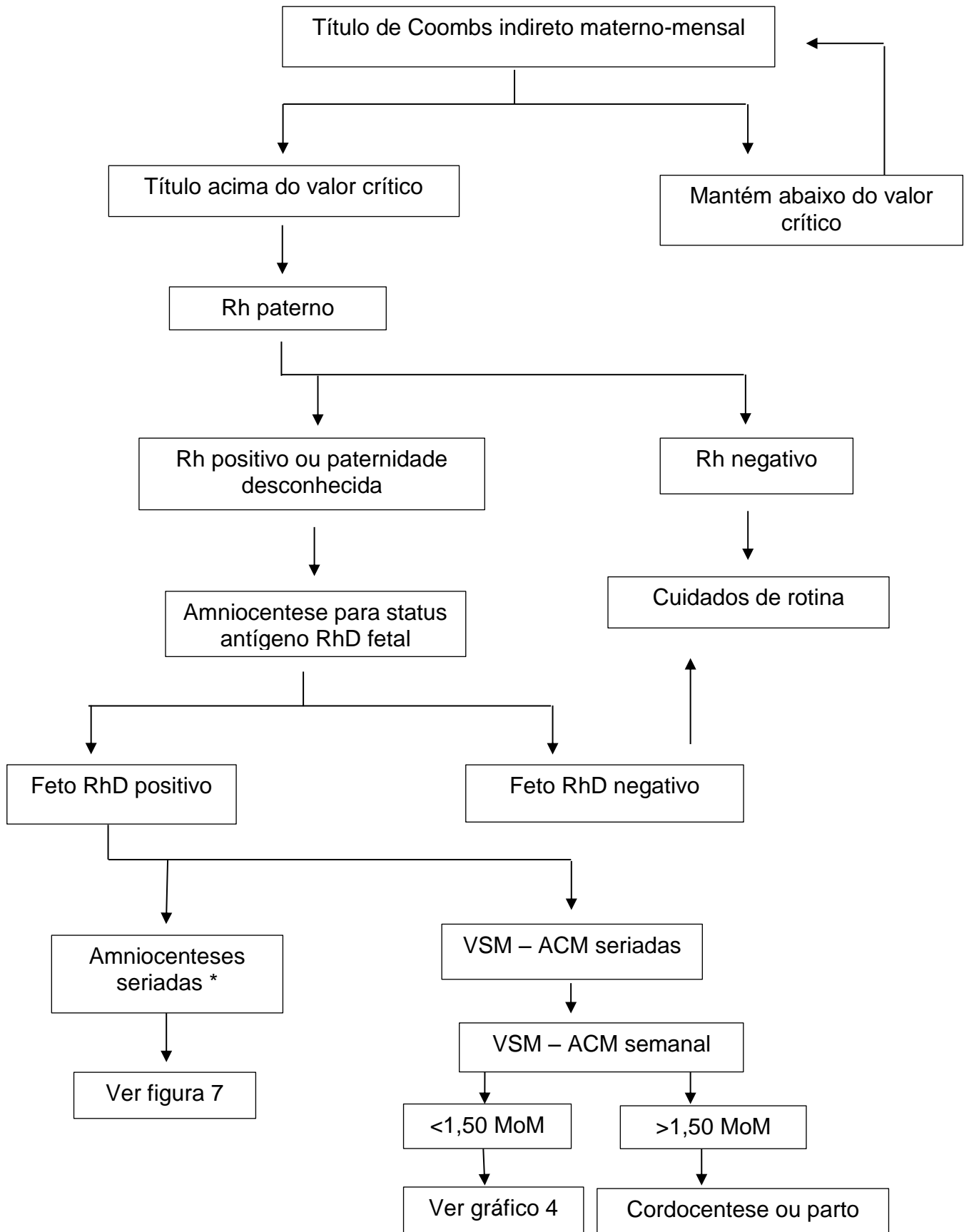
Andrei e Vladareanu em 2012 encontraram uma boa correlação entre a MoM da VSM - ACM e a MoM da hemoglobina fetal. Usando um limiar de 1,29 para MoM da VSM, a sensibilidade e especificidade da VSM - ACM em predizer qualquer grau de anemia ($Hb \leq 0.84$ MoM) foram 88,46% e 98,27%. Concluíram que os valores de referência para a VSM - ACM podem ser bem representados a partir de 25 até 35

semanas de gestação. Com base nisso, a medição da VSM - ACM em fetos com risco de anemia fornece um teste clínico confiável e não invasivo para a predição de anemia fetal³⁵.

4.4 ALGORÍTIMO DE ACOMPANHAMENTO NA DHPN

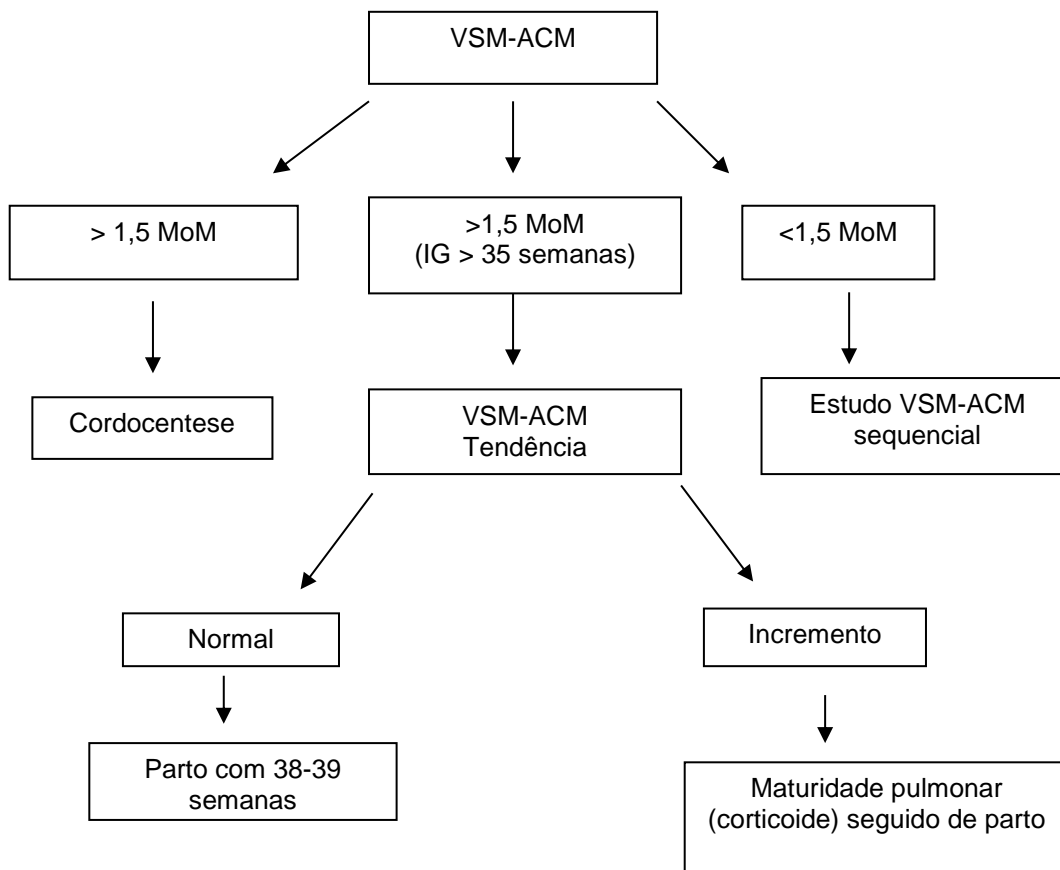
Do exposto, depreende-se um protocolo de acompanhamento da DHPN conforme preconizado por Harkness e Spinnato (2004)³ e Mari et al. (2005)¹¹ (Figuras 5, 6 e 7).

Figura 5 – Algoritmo de acompanhamento de Gravidez por isoimunização Rh.



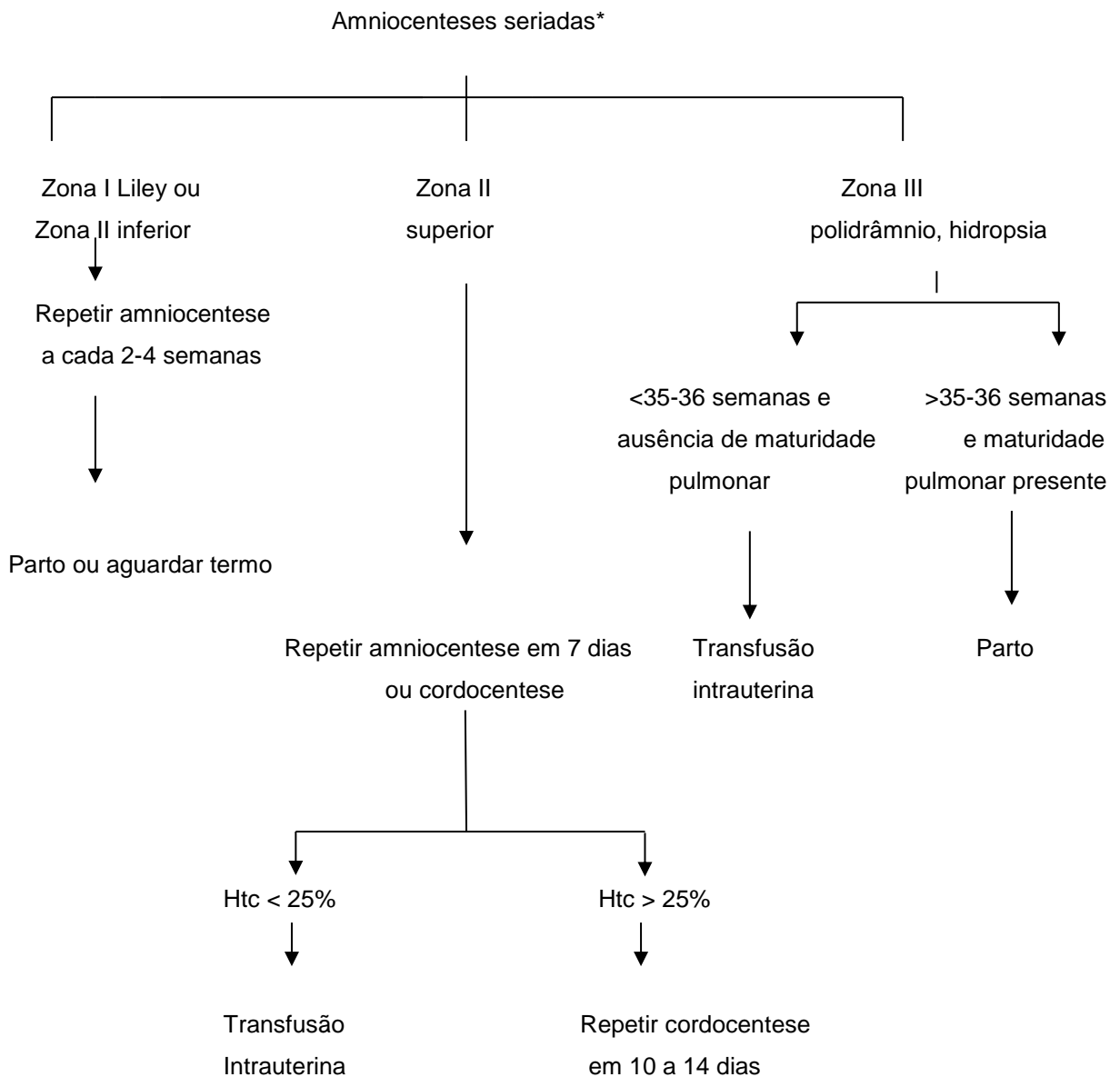
Adaptado de Harkness e Spinnato, 2004.

Figura 6 – Algoritmo de acompanhamento de gravidez isoimunizada por método não invasivo: Doppler da artéria cerebral média.



Adaptado de Mari et al. 2005.

Figura 7 – Algoritmo de acompanhamento por método invasivo após a amniocentese.



* Não recomendada para gravidez por sensibilização Kell

Adaptado de Harkness e Spinnato, 2004.

4.5 AMNIOCENTESE X DOPPLER DA VSM - ACM

Técnicas invasivas como a amniocentese e cordocentese tradicionalmente são usadas para o diagnóstico e tratamento de fetos com risco de anemia devido à isoimunização.

A VSM - ACM tem alta sensibilidade como método não invasivo para determinar o grau de anemia fetal. O intervalo de 7 dias entre o Doppler é recomendado. O uso do Doppler minimiza as complicações fetais associadas com a amniocentese e cordocentese e pode significativamente reduzir os gastos com a saúde³⁶.

Pereira et al. (2003) identificaram que a VSM - ACM, comparado ao acompanhamento convencional, pode ter melhor acurácia para anemia fetal moderada/severa¹⁶. Em estudo retrospectivo com 28 gestantes, o Doppler da ACM em comparação com a amniocentese mostrou sensibilidade de 100% versus 80%, valor preditivo positivo de 71% versus 44%, e falso-positivo de 28% versus 56%¹⁶.

O acompanhamento convencional tem sido validado por uma abundância de evidências clínicas e científicas, mas as complicações inerentes à amniocentese, incluindo hemorragia transplacentária, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, infecção e perda fetal subtraem seu uso alargado. As evidências sugerem que a amniocentese tem valor limitado no 2º trimestre³⁷.

O acompanhamento pelo Doppler da ACM não carrega os riscos associados com a amniocentese, mas envolve mensuração seriada e estreita aderência a técnica para manter a acurácia do diagnóstico. Além disso, a acurácia do Doppler parece diminuir após 35 semanas¹⁶.

A vantagem do Doppler VSM - ACM é que elimina a necessidade de amniocentese em gravidez complicada por isoimunização e reduz o número de cordocenteses em fetos não anêmicos.

Bullock et al. (2005) comparando a acurácia do Doppler da VSM - ACM com a amniocentese na predição de anemia fetal, identificaram que ambos são igualmente eficazes em uma população de risco. A maior vantagem do Doppler é que por ser método não-invasivo com nenhum risco de complicações, é preferido no acompanhamento da DHPN³⁸. A sensibilidade, especificidade, razão de probabilidade positiva e negativa para VSM - ACM foram 64%, 81%, 3,4 e 0,5, respectivamente, e 53%, 71%, 1,9 e 0,7 para a amniocentese do líquido amniótico, respectivamente, o que traduz a supremacia do método¹⁷.

Segundo Ahmed et al. (2005) o Doppler da VSM - ACM é efetivo na predição de anemia fetal na isoimunização Rh. O uso da técnica está associado à redução do número de procedimentos invasivos desnecessários sem adicionar riscos ao feto³⁹.

Estudos sobre uso da VSM - ACM confirmam que o Doppler é método não invasivo, que não expõe à mãe ao risco de piora da isoimunização como a amniocentese, e pode ser usado em pacientes com outros anticorpos além do RhD, incluindo aqueles relacionados ao antígeno Kell³.

Há uma forte correlação entre o pico de altas velocidades sistólicas na artéria cerebral média (VSM-ACM) e os baixos níveis de Hbf. A alta sensibilidade e valor preditivo positivo sobre o desenvolvimento da anemia fetal, bem como a sua boa repetibilidade, faz com que este teste não invasivo seja um recurso valioso no acompanhamento de todas as gestações complicadas pela aloimunização Rh severa⁴⁰.

A acurácia do Doppler parece ser suficiente para incorporá-lo no protocolo de acompanhamento da DHPN em lugar da amniocentese⁴¹. Estudos prospectivos bem desenhados têm confirmado esta hipótese.

Garabedian et al. (2015) avaliaram o impacto do uso do VSM - ACM no cuidado pré-natal e o resultado neonatal em gestações aloimunizadas que submeteram-se à transfusão intraútero. Concluíram que a VSM - ACM permitiu um melhor controle pré-natal com menos ocorrências de hidropsia e sem alterar o tempo do parto. A

técnica agora é referência, podendo substituir com segurança testes invasivos para o diagnóstico de anemia fetal em gestações Rh aloimunizadas ⁴².

4.6 O VALOR DA VSM - ACM APÓS TRANSFUSÃO INTRAUTERINA

Segundo o protocolo de acompanhamento não invasivo da DHPN¹⁹, havendo sinais ultrassonográficos ou dopplervelocimétricos de anemia fetal, indica-se a primeira a cordocentese, agora também provavelmente com fins terapêuticos.

Confirmada a anemia fetal pela amostra colhida, definida como Htc < 20% e/ou Hb < 10%, o material é preparado para a pronta intervenção e a realização de transfusão intraútero (TIU) ocorre no mesmo ato¹⁹.

O momento da repetição das transfusões é identificado através do agravamento dos parâmetros dopplervelocimétricos, ultrassonográficos e, sobretudo, pela estimativa de queda do hematócrito fetal em 0,7 a 1,0% ao dia⁴³. Conhecido o hematócrito ao final do procedimento, calcula-se então a época em que os níveis novamente atingiriam valores inferiores a 30%. Tal suposição, aliada ao aumento da VSM - ACM, determina o momento adequado para a repetição da cordocentese, mais uma vez acompanhada de TIU¹⁹.

As características físicas sanguíneas do sangue fetal mudam após a transfusão intrauterina, as hemácias fetais são largamente substituídas por células adultas, estas apresentam menor capacidade em carrear oxigênio, menor tamanho e rigidez celular e maior propensão à agregação. Não se sabe se o grau de mudança na composição sanguínea é responsável por mudança na circulação hemodinâmica de fetos transfundidos 2 vezes⁴³.

Deren e Onderoglu (2002) relatam sensibilidade para anemia severa de 97% e falso-positivo de 14% obtido por um ponto de corte $\geq 1,45$ MoM para a VSM - ACM, em pacientes submetidas a uma ou mais transfusões. Em pacientes com nenhuma

transfusão prévia a sensibilidade foi de 100%, com falso-positivo de 9,1% para valores de VSM $\geq 1,35$ MoM. Estes autores concluíram que a VSM - ACM pode ser usada em ambas as situações, antes e após transfusão⁴⁴.

Bush et al. (2003) relataram que o Doppler da ACM pode ser usado para predição de anemia fetal antes da primeira transfusão. Entretanto, o ponto de corte da VSM - ACM para prever subsequente anemia em mulheres RhD negativas após transfusão permanece sem definição⁴⁵.

A realidade do Doppler para prever anemia fetal após múltiplas transfusões intrauterinas não tem sido testada prospectivamente e casos falso-negativo tem sido relatados. A transfusão intrauterina cursa com aumento da viscosidade sanguínea, o que pode alterar a acurácia do Doppler¹⁶.

Em 2005, Mari et al. sugerem que existe boa correlação entre a VSM - ACM e hemoglobina fetal após 2 transfusões sanguíneas a despeito do fato de a maioria das células sanguíneas serem adultas. A transfusão é indicada quando o valor da VSM - ACM está acima de 1,50 MoM, esta estratégia pode evitar uma ou duas cordocenteses por paciente⁴³.

Hermann et al. avaliaram, em 2011, a eficiência da VSM - ACM para prever anemia fetal no final da gravidez após séries de transfusões intraútero. A correlação entre o último valor da VSM - ACM medida no pré-natal foi significativamente correlacionada com a hemoglobina no nascimento ($p < 0,01$). Concluíram que o Doppler cerebral continua a ser uma importante ferramenta para o monitoramento fetal final na gravidez de fetos em risco de anemia por aloimunização mesmo depois de repetidas transfusões⁴⁶.

Babovic et al. (2015) analisaram o papel dos múltiplos da mediana (MoM) da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (VSM - ACM) para prever a queda do hematócrito fetal para determinação do melhor momento para a segunda transfusão intravascular intrauterino (TIU) em fetos com aloimunização Rh. Houve uma correlação inversa estatisticamente significativa entre as medidas MoM - ACM e hematócrito fetal antes da primeira e antes da segunda transfusões intraútero,

também houve correlação significativa entre o intervalo entre os dois procedimentos expressos em dias. As medições MoM - ACM antes de cada TIU podem ser úteis para a previsão do melhor momento para a próxima transfusão⁴⁷.

Friszer et al. (2015) concluíram que ambos VSM - ACM e projeção de queda diária da hemoglobina fetal são meios confiáveis de diagnosticar anemia fetal após transfusões intraútero prévias. O alto valor preditivo negativo da VSM - ACM poderia permitir que transfusões subsequentes fossem adiadas em casos selecionados⁴⁸.

Embora o Doppler da ACM tenha se mostrado eficaz como método propedêutico na DHPN, abrem-se perspectivas para futuras terapias correlacionadas à modulação seletiva do sistema imune materno, que poderão tornar a transfusão intrauterina uma raridade³.

5 CONCLUSÃO

A DHPN é entidade de grande importância clínica pelos riscos relacionados à anemia fetal e repercussões no recém-nascido. A introdução e implementação da profilaxia com a Imunoglobulina Anti-Rh foi um grande sucesso em obstetrícia, no sentido que diminuiu a incidência de isoimunização Rh e o número de óbitos causados pela doença desde a sua introdução em 1970. Métodos não invasivos para detecção de anemia fetal vêm sendo pesquisados. O Doppler da ACM através da mensuração da VSM, a cada dia ocupa espaço de maior relevância em Medicina Fetal. A VSM - ACM por ser método não invasivo, evita os riscos relacionados à amniocentese, sem trazer prejuízo no acompanhamento da gravidez isoimunizada. Este método requer profissional treinado, técnica apropriada de mensuração e disponibilidade de tempo médico-paciente, uma vez que a frequência dos exames é pré-determinada na vigência do seguimento dopplerfluxométrico. Apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico de anemia severa/moderada evitando-se dessa forma procedimentos invasivos desnecessários para detecção de anemia fetal, por conseguinte a morbimortalidade do produto conceptual. Alguns estudos comparando o acompanhamento convencional (amniocentese) e o uso da VSM - ACM foram realizados, reafirmando a acurácia do método e fornecendo suporte para tomada de decisões.

A VSM - ACM é método de excelência e deve ser incorporada ao protocolo de acompanhamento da DHPN em caráter universal.

REFERÊNCIAS

1. CAMANO, L. et al. **Obstetrícia: Guia de medicina ambulatorial e hospitalar UNIFESP**. 24. ed. São Paulo: Manole, 2003.

2. SOGIMIG. **Ginecologia & obstetrícia: Manual para concursos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

3. HARKNESS, U.F.; SPINNATO, J.A. **Prevention And Management Of RhD Isoimmunization**. *Clinics in Perinatology*. V. 31, n. 4, p. 721-42, dec 2004.

4. CUNNINGHAM, F.G. et al. **Williams Obstetrícia**. 20. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2000.

5. SEGATA, M.; MARI, G. **Fetal Anemia: New Technologies**. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology Journal*. V. 16, n. 2, p. 153-8, apr 2004.

6. MOISE, K.J. **Red Blood Cell Alloimmunization In Pregnancy**. *Seminars in Hematology Journal*. V. 42, n. 3, p.169-78, jul 2005.

7. REZENDE FILHO, J. **Protocolo minimamente invasivo para assistência às gestantes com aloimunização pelo fator Rh fundamentado no Doppler da artéria cerebral média fetal**. Dissertação (Mestrado em obstetrícia) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Professor Livre-Docente junto ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, São Paulo, 2002.

8. MIRGHANI, H.H. et al. **Intrauterine Fetal Transfusion.** *Saudi Medical Journal.* V. 25, n. 12, p. 2001-2003, dec 2004.

9. MARI, G. et al. **Noninvasive Diagnosis By Doppler Ultrasonography Of Fetal Anemia Due To Maternal Red-Cell Alloimmunization.** Collaborative Group For Doppler Assessment Of The Blood Velocity In Anemic Fetuses. *New England Journal of Medicine.* V. 342, n. 1, p. 9-14, jan 2000.

10. FIGUEROA, P. et al. **Isoinmunización Rh: Evaluación De La Utilidad Del Doppler De Arteria Cerebral Media En La Predicción Y Manejo De Anemia Fetal.** *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.* V. 68, n. 3, p. 197-206, 2003.

11. MARI, G. **Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity For The Diagnosis Of Fetal Anemia: The Untold Story.** *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* V. 25, n. 4, p. 323-30, apr 2005.

12. MARI, G. et al. **Doppler Assessment Of The Pulsatility Index In The Cerebral Circulation Of The human Fetus.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* V. 160, n. 3, p. 698-703, mar 1989.

13. SARNO, M. et al. **Anemia Fetal Detectada Por Dopplervelocimetria Da Artéria Cerebral Média.** *Femina.* Rio de Janeiro. V. 32, n. 9, p. 781-788, out 2004.

14. MCLEAN, L.K. et al. **A Retrospective Review Of Isoimmunized Pregnancies Managed By Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* V. 190, n. 6, p. 1732-6, jun 2004.

15. KENNETH, J. et al. **Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review.** *Obstetrics & Gynecology*. V. 120, p. 1132-39, nov 2012.
16. PEREIRA, L.; JENKINS, T.M.; BERGHELLA, V. **Conventional Management Of Maternal Red Cell Alloimmunization Compared With Management By Doppler Assessment Of Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. V. 189, n. 4, p. 1002-1006, oct 2003.
17. BULLOCK, R. et al. **Prediction Of Fetal Anemia In Pregnancies With Red-Cell Alloimmunization: Comparison Of Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity And Amniotic Fluid Od450.** *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. V. 25, n. 4, p. 331-334, apr 2005.
18. LOPES, A.P. et al. **Avaliação De Índices Dopplerfluxométricos Da Veia Cava Inferior E Do Ducto Venoso Em Fetos Submetidos À Transfusão Intravascular.** *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia*. V. 24, n. 10, p. 663-668, novembro-dez 2002.
19. REZENDE, J.F.; CASTRO, P.T.; MONTENEGRO, C.A.B. **Protocolo Minimamente Invasivo para Assistência às Gestantes com Aloimunização pelo Fator Rh Fundamentado no Doppler da Ateria Central Média Fetal.** *Revista Brasileira de Ultrassonografia Médica*. V. 1, n. 3, p. 186-200, 2003.
20. UNIVERSIDADE OF MARYLAND MEDICAL CENTER. **Medical Reference Guide.** Disponível em: <http://umm.edu/health/medical/spanishency/images/poligono-de-willis>. Acesso em 09/02/06.

21. COSTA, A.G. et al. **Importância da Dopplervelocimetria na Artéria Cerebral Média Fetal em Gestação de Alto Risco.** *Femina*, Rio de Janeiro. V. 32, n. 9, p. 765-769, out 2004.
22. MARI, G. et al. **Diagnosis Of Fetal Anemia With Doppler Ultrasound In The Pregnancy Complicated By Maternal Blood Group Immunization.** *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. V. 5, n. 6, p. 400-405, jun 1995.
23. BARTHA, J.L. et al. **Comparison Of Different Reference Values Of Fetal Blood Flow Velocity In The Middle Cerebral Artery For Predicting Fetal Anemia.** *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. V. 25, n. 4, p. 335-340, apr 2005.
24. SALVI, S. et al. **Reliability of Doppler Assessment of the Middle Cerebral Artery in the Near and Far Fields in Healthy and Anemic Fetuses.** *Journal of Ultrasound in Medicine*. V. 34, n. 11, p. 2037-2042, oct 2015.
25. MARI, G. et al. **Increase Of Fetal Hematocrit Decreases The Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity In Pregnancies Complicated By Rhesus Alloimmunization.** *The Journal of Matern-Fetal and neonatal Medicine*. V. 6, n. 4, p. 206-208, jul-aug 1997.
26. TEIXEIRA, J.M. et al. **Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity In The Prediction Of Fetal Anemia.** *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. V. 15, n. 3, p. 205-208, mar 2000.
27. DIVAKARAN, T.G. et al. **Noninvasive Techniques To Detect Fetal Anemia Due To Red Blood Cell Alloimmunization: A Systematic Review.** *Obstetrics & Gynecology*. V. 98, n. 3, p. 509-517, sept 2001.

28. ROBERTS, A.B. et al. **Ultrasonographic Surveillance In Red Blood Cell Alloimmunization.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* V. 184, n. 6, p. 1251-1255, may 2001.
29. MARI, G. et al. **Accurate Prediction of Fetal Hemoglobin by Doppler Ultrasonography.** *Obstetrics & Gynecology.* V. 99, p. 589 – 593, 2002.
30. ZIMMERMAN, R. et al. **Longitudinal Measurement Of Peak Systolic Velocity In The Fetal Middle Cerebral Artery For Monitoring Pregnancies Complicated By Red Cell Alloimmunisation: A Prospective Multicentre Trial With Intention-To-Treat.** *An International Journal of Obstetrics and Gynecology.* V. 109, n. 7, p. 746-752, jul 2002.
31. DETTI, L. et al. **Longitudinal Assessment Of The Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in healthy Fetuses and in Fetuses at risk for Anemia.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* V. 187, p. 937 – 939, 2002.
32. VIGNONI, E. et al. **Monitoring Of Pregnancy Complicated By Maternal-Fetal Isoimmunization: A Comparison Between Two Clinical Protocols.** *Minerva Ginecologica Journal.* V. 55, n. 4, p. 353-358, aug 2003.
33. KOWALCZYK, D. et al. **Doppler Measurements Of Blood Flow In The Middle Cerebral Artery For The Diagnosis Of Fetal Anemia.** *Ginekologia Polska Journals.* V. 74, n. 10, p. 1160-5, oct 2003.
34. DETTI, L.; MARI, G. **Noninvasive Diagnosis of Fetal Anemia.** *Clinical Obstetrics and Gynecology.* V. 46, p. 923-930, 2003.

35. ANDREI, C.; VLADAREANU, R. **The Value of Reference Ranges for Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in the Management of Rhesus Alloimmunized Pregnancies.** *Maedica A Journal of Clinical Medicine.* V. 7, n. 1, p. 14-19, feb 2012.
36. L'UBUSKY, M. et al. **Doppler Blood Flow Velocity In The Evaluation Of Fetal Anemia.** *Ceska Gynekologie.* V. 69, n. 4, p. 316-20, jul 2004.
37. OEPKES, D. **Invasive Versus Non-Invasive Testing In Red-Cell Alloimmunized Pregnancies.** *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology.* V. 92, n. 1, p. 83-89, sept 2000.
38. SAU, A. et al. **Management of red cell alloimmunized pregnancies using conventional methods compared with that of middle cerebral artery peak systolic velocity.** *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* V. 88, n. 4, p. 475-8, apr 2009.
39. AHMED, B. et al. **Non-Invasive Diagnosis Of Fetal Anemia Due To Maternal Red-Cell Alloimmunization.** *Saudi Medical Journal.* V. 26, n. 2, p. 256-259, feb 2005.
40. MARKOV, D. et al. **The fetal middle cerebral artery peak systolic velocity as a predictor of fetal anemia in rh-alloimmunized pregnancy.** *Akusherstvo i Ginekologija (Sofia).* V. 54, n. 4, p. 67-72, 2015.

41. ALSHIMMIRI, M.M. et al. **Prediction Of Fetal Anemia By Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity In Pregnancies Complicated By Rhesus Isoimmunization.** *Journal of Perinatology.* V. 23, n. 7, p. 536-540, oct 2003.
42. GARABEDIANA, C. et al. **Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures?** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* V. 192, p. 27-30, sept 2015.
43. MARI, G. et al. **Correlation Between Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity And Fetal Hemoglobin After 2 Previous Intrauterine Transfusions.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* V. 193, n. 3 Pt 2, p. 1117-1120, sept 2005.
44. DEREN, O.; ONDEROGLU, L. **The Value of Middle Cerebral Artery Systolic Velocity For Initial And Subsequent Management In Fetal Anemia.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* V. 101, n. 1, p. 26-30, feb 2002.
45. BUSH, M.C.; GADDIPATI, S.; BERKOWITZ, R. **Noninvasive Management Of Rh Partial Null (D--) To Supplement Traditional Management Of Rh Isoimmunization.** *Obstetrics & Gynecology.* V. 102, n. 5 Pt 2, p. 1145-8, nov 2003.
46. HERMANN, M. et al. **Use of peak systolic velocity in the middle cerebral artery after serial intravenous fetal exchange transfusions in the end of pregnancy.** *Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Paris.* V. 40, n. 7, p. 675-681, nov 2011.

47. BABOVIC, I. et al. **Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease.** *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. V. 42, n. 6, p. 792-796, 2015.

48. FRISZER, S. et al. **Determination of optimal timing of serial in-utero transfusions in red-cell alloimmunization.** *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. V. 46, n. 5, p. 600-605, nov 2015.