

# ALTERAÇÕES ULTRA-SONOGRÁFICAS NA GRAVIDEZ Rh NEGATIVO SENSIBILIZADA AVALIADA PELA ESPECTROFOTOMETRIA DO LÍQUIDO AMNIÓTICO E PELA DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA\*

Luciano Marcondes Machado Nardoza<sup>1</sup>, Luiz Camano<sup>2</sup>, Antonio Fernandes Moron<sup>2</sup>, David Baptista da Silva Pares<sup>3</sup>, Paulo Alexandre Chinen<sup>4</sup>, Guilherme Antonio Rago Lobo<sup>4</sup>

**Resumo** **OBJETIVO:** Avaliar e confrontar a presença de alterações ultra-sonográficas nas gestações Rh negativo sensibilizadas, quando a anemia fetal foi determinada ou pela espectrofotometria do líquido amniótico, ou pela dopplerverlocimetria da artéria cerebral média. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Observacional descritivo com grupo de comparação. Nosso grupo de estudo foi constituído por 99 pacientes, avaliadas no período de janeiro de 1995 a janeiro de 2004. Foram analisados e comparados dois grupos: 74 gestantes sensibilizadas pelo fator Rh cuja anemia fetal foi acompanhada pela espectrofotometria (grupo SE) e 25 gestantes sensibilizadas pelo fator Rh cuja anemia fetal foi acompanhada pela dopplerverlocimetria (grupo SD). Avaliamos a presença ou não de alterações ultra-sonográficas no acompanhamento pré-natal e confrontamos os dois grupos de estudo. **RESULTADOS:** No grupo cuja anemia fetal foi acompanhada através da espectrofotometria (grupo SE), apuramos modificações placentárias, principalmente o aumento da espessura e sua alteração textural, mais assiduamente que as encontradas no grupo de gestantes sensibilizadas, em que a anemia foi determinada através da dopplerverlocimetria (grupo SD) (64% × 32%,  $p = 6,294$ ). **CONCLUSÃO:** As alterações ultra-sonográficas foram detectadas em dobro quando a anemia foi avaliada pela espectrofotometria em comparação com o grupo seguido pela dopplerverlocimetria. *Unitermos:* Isoimunização; Anemia fetal; Artéria cerebral média; Ultra-som Doppler; Aloanticorpos; Eritroblastose fetal.

**Abstract** *Ultrasound findings in Rh-alloimmunized pregnancies assessed by spectrophotometric analysis of amniotic fluid and Doppler velocimetry of fetal middle cerebral artery.*

**OBJECTIVE:** To evaluate and compare existing ultrasound findings in women with Rh-alloimmunized pregnancies with diagnosis of fetal anemia by spectrophotometric analysis of amniotic fluid or Doppler ultrasound of the fetal middle cerebral artery. **MATERIALS AND METHODS:** This was an observational descriptive study involving 99 patients evaluated between January 1995 and January 2004. Patients were divided into two groups: 74 Rh-isoimmunized women submitted to spectrophotometry of the amniotic fluid (group S) and 25 Rh-isoimmunized women submitted to Doppler ultrasound of fetal middle cerebral artery (group D) to evaluate fetal anemia. Ultrasound findings in the two groups were compared. **RESULTS:** Placental anomalies, mainly placentomegaly and textural irregularities were more frequently seen in pregnant women followed up with spectrophotometry of the amniotic fluid compared to those followed up with Doppler ultrasound (64% × 32%,  $p = 6,294$ ). **CONCLUSION:** The frequency of abnormal ultrasound findings was 2-fold higher in pregnancies evaluated with spectrophotometry of the amniotic fluid compared to those followed up with Doppler ultrasound.

*Keywords:* Red blood cell isoimmunization; Fetal anemia; Middle cerebral artery; Doppler ultrasonography; Isoantibodies; Fetal erythroblastosis.

\* Trabalho realizado na Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), São Paulo, SP.

1. Professor Adjunto do Departamento de Obstetrícia da Unifesp/EPM.

2. Professores Titulares do Departamento de Obstetrícia da Unifesp/EPM.

3. Professor Assistente do Departamento de Obstetrícia da Unifesp/EPM.

4. Pós-graduandos do Departamento de Obstetrícia da Unifesp/EPM.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Luciano Marcondes Machado Nardoza. Avenida Lopes de Azevedo, 888. São Paulo, SP, 05603-001. E-mail: lunardoza@uol.com.br

Recebido para publicação em 25/4/2005. Aceito, após revisão, em 25/5/2005.

## INTRODUÇÃO

A aloimunização pelas células vermelhas do sangue é caracterizada por ser distúrbio imunológico conseqüente a incompatibilidade sanguínea materno-fetal, que determina doença hemolítica no feto e recém-nascido. Há destruição excessivamente rápida das hemácias, que produz intensa anemia, hiperbilirrubinemia e grave edema generalizado, e é causada por anti-

corpos específicos, produzidos pela mãe, que passam para a circulação fetal durante a gravidez.

Aclarada a etiopatogenia, os pesquisadores do assunto buscaram medidas terapêuticas que melhorassem o alto índice de mortalidade perinatal desses conceitos, e métodos que pudessem detectar os diferentes graus de comprometimento fetal. Liley<sup>(1)</sup>, em 1961, descreveu método de leitura espectrofotométrica para determinar

indiretamente a concentração de bilirrubina no líquido amniótico e avaliar o estado hemolítico, e o possível estado hematimétrico do concepto. A espectrofotometria precedida da amniocentese converteu-se em técnica de aceitação geral e passou a ser considerada básica no manuseio da gestante sensibilizada ao fator Rh. Em meados da década de 80, os estudos com o efeito Doppler acoplado à ultra-sonografia tornaram a avaliação da hemodinâmica fetal mais apurada. Pesquisas com a dopplervelocimetria serviram para elucidar importantes aspectos dos ajustes hemodinâmicos do concepto frente à anemia. O método mais fiel para determinar a gravidade da anemia fetal é sem dúvida a avaliação hematimétrica do concepto. No entanto, a cordocentese para a coleta da amostra do sangue fetal é procedimento de risco, associado a piora da aloimunização materna e a perda fetal<sup>(2)</sup>. No meio da década de 90, diversos trabalhos<sup>(3-7)</sup> estabeleceram que o feto responde à anemia por meio de modificações hemodinâmicas arteriais e venosas. Recentemente, Mari *et al.*<sup>(8)</sup> sugeriram que a velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média fetal (MCA-PSV) pode ser usada como método não invasivo para quantificar a anemia fetal e decidir quando usar a transfusão intra-uterina ou antecipação do parto. No entanto, mesmo com as considerações desses autores e de outros<sup>(9-12)</sup>, e a despeito das teóricas vantagens do método, a dopplervelocimetria não é prática rotineira devido à pouca experiência deste teste no nosso meio.

Este trabalho tem como objetivo avaliar e confrontar a presença de alterações ultra-sonográficas nas gestações Rh negativo sensibilizadas, quando a anemia fetal foi determinada ou pela espectrofotometria do líquido amniótico, ou pela dopplervelocimetria da artéria cerebral média.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Nosso grupo de estudo foi constituído por 99 pacientes, avaliadas no Setor de Atendimento à Gestante Rh negativo e Aloimunizada da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, no período de janeiro de 1995 a janeiro de 2004. Apenas as gestantes sensibilizadas pelos anticorpos anti-eritrocitários anti-D

foram analisadas. Dividimos o grupo de estudo em gestantes Rh negativo sensibilizadas acompanhadas, quanto à anemia fetal, pela espectrofotometria (grupo SE), formado por 74 pacientes, e em gestantes Rh negativo sensibilizadas acompanhadas pela dopplervelocimetria (grupo SD) da artéria cerebral média (acompanhadas a partir de 2001, totalizando 25 gestantes).

Foi avaliada, nos dois grupos, a presença ou não de alterações ultra-sonográficas (sinais que possam sugerir o início da descompensação fetal a caminho da hidropisia, como a alteração volumétrica do líquido amniótico, áreas de maior ecogenicidade placentária, aumento da espessura placentária, e ascite incipiente). Constituímos dois subgrupos: os que apresentaram qualquer sinal ultra-sonográfico (com US) e aqueles que não mostraram descompensação fetal inicial pelo ultra-som (sem US).

Foi utilizado aparelho Power Vision 6000 (Toshiba, Tóquio, Japão) com transdutor convexo de 3,5 MHz. O estudo dopplervelocimétrico foi feito seguindo as recomendações de Mari *et al.*<sup>(8)</sup>. O “color” Doppler é usado na identificação da artéria cerebral média na base do cérebro, utilizando corte transversal, com a visualização do osso esfenóide, por onde corre esta artéria. Doppler pulsátil é captado no terço proximal do vaso, com o cuidado de corrigir o ângulo de insonação para menos de 20°. Três medidas da velocidade do pico sistólico são obtidas e a maior é registrada. Aquelas que apresentarem valores acima de 1,5 múltiplo da mediana, para a idade gestacional correspondente, são as que têm anemia moderada ou grave, com sensibilidade de 100%, segundo esses autores.

O estudo do líquido amniótico pela espectrofotometria visa à quantificação dos pigmentos biliares cujos níveis são proporcionais à hemólise fetal. A espectrofotometria fornece, no comprimento de onda de 450  $\mu\text{m}$ , a diferença de densidade óptica ( $\Delta\text{DO}_{450}$ ) entre a concentração de bilirrubina indireta fetal e o padrão. O líquido amniótico foi obtido mediante punção abdominal orientada por ultra-sonografia, sob anestesia local, com agulha apropriada (B-D Spinal Needle 20 Gauge-3,5). Aspira-se cerca de 10 ml de líquido, com o cuidado de não aspirar sangue concomitantemente. O material é protegido da luz e en-

caminhado para análise espectrofotométrica. O resultado obtido é levado a um gráfico de escalas semilogarítmicas, que estabelece relação entre a diferença de densidade óptica ( $\Delta\text{DO}_{450}$ ) obtida e a idade gestacional, permitindo elaborar conduta específica para cada caso<sup>(1)</sup>. Foi indicado esse exame quando os títulos de anticorpos maternos (teste indireto de Coombs) foram iguais ou superiores a 1:16.

No estudo de possíveis associações nas tabelas analisadas, foi usado o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), obedecendo-se às restrições de Cochran, e quando estas estiverem presentes, foi realizado o teste exato de Fisher. Em função do tamanho da amostra, foi levado em consideração, no cálculo do  $\chi^2$ , a correção de Yates. O nível de rejeição para a hipótese de nulidade foi fixado sempre em um valor  $\leq 0,05$  (5%). Quando a estatística calculada mostrou significância, foi assinalada por asterisco (\*); caso contrário, isto é, não significante, usou-se NS.

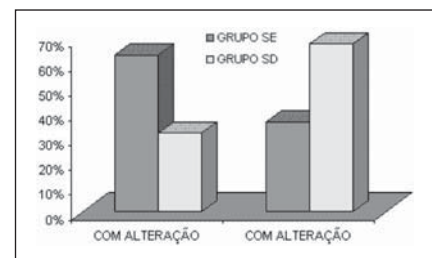
## RESULTADOS

Nosso estudo mostrou que as alterações ultra-sonográficas foram mais frequentes no grupo de pacientes cuja anemia fetal foi acompanhada pela espectrofotometria do líquido amniótico (64%), quando comparado com o grupo de gestantes que tiveram o acompanhamento da anemia fetal pela dopplervelocimetria da artéria cerebral média (32%) (Tabela e Gráfico 1).

**Tabela e Gráfico 1** Análise ultra-sonográfica em 99 grávidas Rh<sup>-</sup> sensibilizadas.

	Grupo SE		Grupo SD	
	N	%	N	%
Com alteração	47	64%	8	32%
Sem alteração	27	36%	17	68%

$\chi^2$  calculado = 6,294\*.



Grupo SE: grávidas Rh<sup>-</sup> sensibilizadas acompanhadas pela espectrofotometria. Grupo SD: grávidas Rh<sup>-</sup> sensibilizadas acompanhadas pela dopplervelocimetria.

## DISCUSSÃO

A aloimunização pelo fator Rh é a doença obstétrica mais eloqüente para representar o século passado. Foi caracterizada clinicamente, conhecida a sua etiopatogenia, estabelecido o tratamento e realizada a profilaxia adequada para todos os séculos que virão. No nosso meio, no entanto, sua incidência vem caindo muito lentamente, pois a introdução da profilaxia ainda não é universal devido ao elevado custo e à desinformação médica. A sensibilização pelo fator Rh determina ominoso porvir para o conceito, em que pese todo avanço propedêutico que dispomos.

Em nossa vivência, as alterações ultra-sonográficas no acompanhamento pré-natal das gestantes sensibilizadas são tardias, como já observaram Oepkes<sup>(9)</sup> e Divakaran *et al.*<sup>(13)</sup>. No grupo cuja anemia fetal foi acompanhada por meio da espectrofotometria (grupo SE), encontramos modificações placentárias, principalmente o aumento da espessura e da alteração textural, que são mais assíduas que as encontradas no grupo de gestantes sensibilizadas, em que a anemia foi determinada pela dopplervelocimetria (grupo SD), como mostra a Tabela e o Gráfico 1. Julgamos que a espectrofotometria do líquido amniótico diagnostica a hemólise e não a anemia fetal, e destarte exibe mais tardiamente as alterações ecográficas de comprometimento fetal. A dopplervelocimetria, portanto, detecta a anemia fetal antes que as alterações ultra-sonográficas sejam evidenciadas, resguardando assim o conceito e o recém-nascido.

Cumpramos ressaltar as vantagens que a dopplervelocimetria possui para o manejo pré-natal das gestantes sensibilizadas.

A amniocentese, para a realização da espectrofotometria, é método invasivo que pode acarretar riscos maternos e para o conceito. As complicações incluem trabalho de parto prematuro, corioamnionite, ruptura pré-termo das membranas, trauma fetal, punção acidental do cordão umbilical, bradicardia, e morte fetal. Acrescenta-se o fato que a espectrofotometria é método indireto para avaliar a anemia fetal, estando associada a falso-positivos e falso-negativos (ao redor de 10% cada). Lembramos ainda que na aloimunização pelo fator Rh o acompanhamento da anemia fetal é constante, sendo necessária, freqüentemente, a repetição de nova amostra do líquido amniótico, aumentando sobremaneira os riscos acima expostos.

Em conclusão, a mensuração da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média pela dopplervelocimetria é método eficaz, seguro, não invasivo e de fácil repetição, fornecendo de imediato o resultado e, portanto, devendo fazer parte da rotina propedêutica do acompanhamento da anemia fetal nas gestantes aloimunizadas. Por meio deste método para avaliação da anemia fetal, as alterações ultra-sonográficas pouco foram evidenciadas, mostrando que o conceito foi mais resguardado.

## CONCLUSÃO

Na sistemática empregada na avaliação da anemia fetal pelo protocolo de assistência pré-natal do setor de aloimunização pelo fator Rh, julgamos lícito concluir que as alterações ultra-sonográficas foram detectadas em dobro quando a anemia foi avaliada pela espectrofotometria em comparação com o grupo seguido pela dopplervelocimetria.

## REFERÊNCIAS

1. Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-1370.
2. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;14:1073-1075.
3. Rightmire DA, Nicolaides KH, Rodeck CH, Campbell S. Fetal blood velocities in Rh isoimmunization: relationship to gestational age and to fetal hematocrit. *Obstet Gynecol* 1986;68:233-236.
4. Copel JA, Grannum PA, Green JJ, Belanger K, Hobbins JC. Pulsed Doppler flow-velocity waveforms in the prediction of fetal hematocrit of the severely isoimmunized pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:341-344.
5. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995;85:122-128.
6. Nicolaides KH, Bilardo CM, Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:209-212.
7. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1066-1068.
8. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, *et al.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
9. Oepkes D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:83-89.
10. Pereira L, Jenkins TM, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1002-1006.
11. Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002;99:211-215.
12. Whitecar PW, Moise KJ Jr. Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:240-250.
13. Divakaran TG, Waugh J, Clark TJ, Khan KS, Whittle MJ, Kilby MD. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2001;98:509-517.