

Avaliar a Correlação entre a Concentração da Hemoglobina e a Medida Ecográfica do Diâmetro Biventricular Externo em Fetos Anêmicos de Gestantes Isoimunizadas

Assessment of the Correlation Between Hemoglobin Concentration and the Echographic Measurement of Biventricular Outer Diameter in Anemic Fetuses of Isoimmunized Women

Rosângela Lopes Miranda Rodrigues, Alamanda Kfoury Pereira, Marcos Roberto Taveira, Isabela Gomes de Melo, Gabriel Costa Osanan, Antônio Carlos Vieira Cabral
Belo Horizonte, MG

Objetivo

Verificar se existe correlação significativa entre a medida ecográfica do diâmetro biventricular externo e a concentração sérica da hemoglobina fetal pré-transfusional e se essa medida ecográfica poderá vir a ser utilizada como marcador não invasivo da anemia fetal.

Métodos

Estudo transversal prospectivo, no qual foram selecionadas 65 cordocentese realizadas em 36 fetos anêmicos de mães portadoras de isoimunização pelo fator Rh. Obteve-se a medida do diâmetro biventricular externo (DBVE), por meio do modo M, utilizando-se aparelho de ultra-som convencional. Anterior à transfusão foi obtida amostra de 0,5ml de sangue fetal, para dosagem da hemoglobina, sendo a medida imediatamente realizada através de espectrofotometria, no equipamento Hemocue®. Como análise estatística foi utilizada a regressão dos mínimos quadrados, aceitando-se $p < 0,05$ e análise multivariada.

Resultados

Foram observadas correlação inversa entre a concentração da hemoglobina no sangue fetal no momento prévio à transfusão e a medida do DBVE e correlação direta entre a medida do DBVE e a idade gestacional, e, também, através da análise multivariada que, à medida que a concentração de hemoglobina fetal cai, o DBVE aumenta, independentemente da influência da idade gestacional nesse parâmetro.

Conclusão

Existe correlação inversa entre a concentração da hemoglobina no sangue fetal e a medida do DBVE, independente da idade gestacional. Os achados sugerem que o DBVE poderá vir a ser um marcador ecográfico de predição do nível de hemoglobina de fetos de gestantes isoimunizadas.

Palavras-chave

ecocardiografia, anemia fetal, hemoglobina, isoimunização gestacional

Objective

To assess whether a significant correlation exists between the echographic measurement of biventricular outer diameter and the pretransfusional serum concentration of fetal hemoglobin and whether that echographic measurement can be used as a noninvasive marker of fetal anemia.

Methods

A prospective cross-sectional study was carried out comprising 65 cordocentese performed in 36 anemic fetuses of mothers with isoimmunization to the Rh antigen. The biventricular outer diameter (BOD) was obtained by M-mode evaluation. Previous to the transfusion, a 0.5-mL fetal blood sample was obtained for hemoglobin measurement with spectrophotometry in the Hemocue device. The minimum square regression was used with $p < 0.05$ and multivariate analysis were used as statistical analysis.

Results

An inverse correlation was observed between the fetal hemoglobin concentration before transfusion and the BOD measurement, and a direct correlation was observed between the BOD measurement and gestational age. In addition, multivariate analysis showed that fetal hemoglobin concentration decreases as BOD increases, independently of the influence of gestational age on that parameter.

Conclusion

An inverse correlation exists between fetal hemoglobin concentration and BOD measurement, regardless of gestational age. The findings suggest that BOD may become an echographic predictor of the hemoglobin level of fetuses of isoimmunized pregnant women.

Key words

ecocardiography, fetal anemia, hemoglobin, isoimmunized pregnant women

A isoimunização materna pelo fator Rh é uma doença fetal potencialmente grave, caracterizada pela passagem transplacentária de hemácias fetais Rh positivo para a circulação de mães Rh negativo, desencadeando na gestante uma produção de anticorpos que poderão causar hemólise e, conseqüentemente, anemia fetal¹.

Finn e cols. descobriram a profilaxia materna efetiva com a utilização da imunoglobulina anti-Rh². Embora a imunoprofilaxia tenha reduzido, em muito, o surgimento de novos casos de imunização materna, ainda se observa incidência de aproximadamente 1,5 por 1000 nascimentos. No nosso meio, considerando-se a população em geral, ocorre uma para cada 200 a 300 gravidezes¹.

A anemia fetal em conseqüência da hemólise leva a uma deficiência de eritrócitos (cuja função principal é o transporte de hemoglobina), que ocasiona baixa de oxigênio nos tecidos³.

Em resposta a essas alterações, tem-se a estimulação dos focos eritropoiéticos medulares que, esgotando a sua capacidade de produção, levam à estimulação de focos extramedulares, principalmente fígado e baço⁴, quando o nível de hemoglobina atinge 7g% ou menos^{5,6}.

O feto é capaz de suportar níveis extremamente baixos de hemoglobina, possibilitando o desenvolvimento dos mecanismos de compensação, sendo o principal o aumento do débito cardíaco, responsável pela manutenção do aporte de oxigênio tissular^{7,8}.

À medida que o processo anêmico evolui, os mecanismos de compensação fetal esgotam-se ou tornam-se ineficazes. Ocorre uma redução do volume intravascular com a perda de líquido para o compartimento extravascular nas cavidades pleural, pericárdica peritoneal e intersticial, levando, numa fase terminal, à dilatação das câmaras cardíacas e ineficiência do mecanismo contrátil do miocárdio, instalando-se a insuficiência cardíaca congestiva fetal⁹.

Na anemia fetal grave, portanto, ocorre insuficiência cardíaca de alto débito, onde o coração fetal aumenta seu débito mediante o aumento da frequência cardíaca e/ou volume de ejeção, para suprir as necessidades de oxigênio periférico. Como resultado, o aumento do trabalho cardíaco leva ao aumento da demanda de oxigênio, que, eventualmente, excede o suprimento de oxigênio ao miocárdio, culminando numa cardiomiopatia dilatada⁹. Em conseqüência a essas alterações, define-se que o diâmetro biventricular externo (DBVE) é um método propedêutico não invasivo, de grande acurácia na detecção de cardiomegalia^{3,10}.

Essa medida foi sendo desenvolvida e aperfeiçoada por Allan e cols. e Klein e cols. quando iniciaram uma avaliação cardiológica mais completa por meio da ecocardiografia bidimensional, com a visualização direta do coração fetal. Posteriormente, foi associada à técnica do modo M, permitindo, assim, a obtenção das medidas com maior grau de precisão^{11,12}.

Wladimiroff e cols. apresentaram um normograma para o desenvolvimento do coração fetal em várias fases da gravidez¹³ e forma seguido por Allan e cols.¹⁴, e Silverman e cols.¹⁵.

De Vore e cols. realizaram um estudo correlacionando o diâmetro dos ventrículos com o diâmetro biparietal, como parâmetro do crescimento fetal, onde foi observada a impossibilidade do uso dessa medida na avaliação do crescimento de fetos com doenças intracranianas. Em seguida, demonstraram, por meio de um novo estudo, a eficácia da medida do fêmur para avaliar crescimento fetal e correlacionaram-na com o diâmetro dos ventrículos^{10,16}.

De acordo com esses estudos, e na busca de elucidar a resposta cardíaca fetal frente ao processo anêmico, realizamos o presente estudo, que teve como objetivo verificar se existe correlação entre a medida ecográfica do diâmetro biventricular externo e a concentração da hemoglobina fetal pré-transfusional e, ainda, se essa medida ecográfica poderá vir a ser utilizada como marcador não invasivo da anemia fetal.

Métodos

Foram acompanhadas 36 gestantes isoimunizadas provenientes do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de julho/1997 a fevereiro/2002. Todas as gravidezes eram únicas e, portanto, os 36 fetos foram submetidos a 65 cordocenteses (média de 1,8 transfusão por feto). A idade gestacional variou entre 21 e 34 ($28,5 \pm 3,2$) semanas.

A hemoglobina fetal foi obtida imediatamente antes, das transfusões intravasculares por via intravascular, colhido 0,5ml de sangue do cordão em uma seringa de insulina, que foi colocado em uma microcuvita e analisado por meio do aparelho HEMOCUE®, para se conhecer a concentração de hemoglobina fetal no início do procedimento invasivo.

A idade gestacional foi corrigida com base em exame ultrasonográfico realizado no 1º trimestre da gravidez.

Os exames para a determinação do DBVE foram realizados nos aparelhos de ecografia SONOACE 8800 (Medsom) ou Sonoline Prima (Siemens), sempre por membro efetivo do CEMEFE, previamente ao procedimento transfusional.

Inicialmente, foi obtida imagem ecográfica do coração fetal sob visão de quatro câmaras por meio de uma imagem transversa do abdome fetal, com leve angulação cefálica, num nível intermediário entre a imagem transversa do abdome e da calota craniana. A seguir, com o septo interventricular perpendicular ao transdutor e colocado o cursor do modo M no nível das valvas atrioventriculares, detectou-se o traçado de ondas e a imagem foi congelada. A partir daí, foi tomada a medida do diâmetro biventricular externo entre o epicárdio do ventrículo direito e o epicárdio do ventrículo esquerdo no momento da diástole, e realizada nesse mesmo momento, a medida do comprimento do fêmur feita ao longo da diáfise, excluindo-se a epífise distal.

A medida foi considerada normal ou alterada levando-se em consideração o valor do comprimento do fêmur *versus* a medida do diâmetro biventricular externo, conforme curva de normalidade de De Vore e cols.¹⁶, 1985 (fig. 1). Foram considerados alterados os valores do DBVE que se mostraram acima do percentil 95 em relação à medida do comprimento do fêmur. O estudo realizado foi o transversal prospectivo.

Para a análise estatística, foi utilizada a regressão dos mínimos quadrados com o objetivo de avaliar a relação de dependência entre as variáveis contínuas hemoglobina fetal pré-transfusional e idade gestacional em relação à medida do DBVE, aceitando-se $p < 0,05$.

Foi utilizado o teste T de Mean para correlacionar os níveis de Hb com DBVE.

A análise multivariada foi obtida para avaliar a persistência da correlação entre a hemoglobina fetal pré-transfusional e o diâmetro em questão, independentemente do efeito de outras variáveis como a idade gestacional.



Resultados

Foram selecionadas 65 cordocenteses em 36 fetos. As condições fetais no momento da transfusão intravascular, caracterizadas pelo nível da hemoglobina pré-transfusional, pela medida do DBVE e do fêmur encontram-se na tabela I.

Na figura 2, observa-se o grau de dilatação das câmaras cardíacas, avaliado pela medida do DBVE em função da medida do fêmur. Levando-se em consideração o percentil 95, foram encontrados 17 (26%) fetos com DBVE acima do valor de referência para a normalidade. Todos os fetos apresentavam-se anêmicos com hemoglobina abaixo de 10g%.

Observou-se a existência de correlação inversa entre a concentração da hemoglobina no sangue fetal, no momento prévio à transfusão intravascular, e a medida do DBVE (fig. 3). À medida, portanto, que o grau de anemia fetal se acentua, caracterizado neste estudo pela diminuição da concentração da hemoglobina fetal, o DVBE aumenta em tamanho.

Por meio do teste T de Mean, conforme tabela II, onde os fetos foram selecionados por nível de Hb em relação ao DBVE observou-se que, o grupo de fetos com Hb=7g% apresentou DBVE maior que o grupo de fetos com Hb entre 7 e 12g% e =12g%. Portanto, os fetos com Hb abaixo de 7g% apresentaram as maiores medidas do DBVE.

Constatou-se uma correlação direta entre a medida do DBVE e a idade gestacional (fig. 4). Assim, à medida que a gestação evolui, o DBVE aumenta em tamanho.

Na análise multivariada, levando-se em consideração a intera-

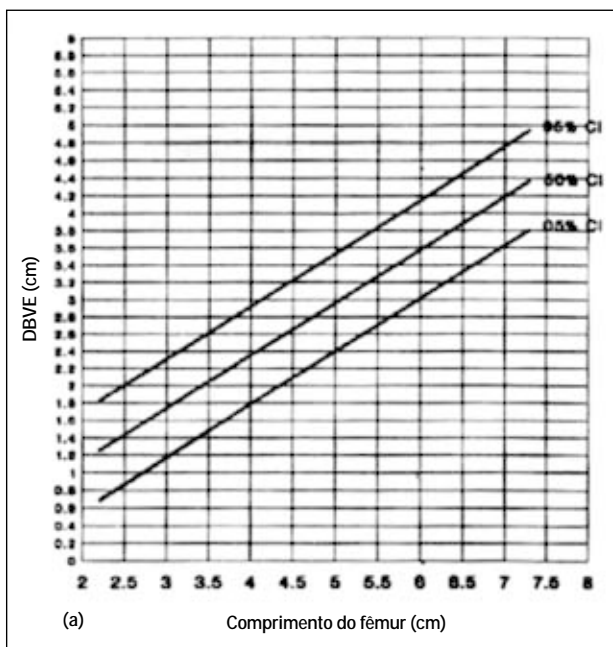


Fig. 1 - Curva de normalidade do fêmur X DBVE.

Característica	Valor mínimo	Valor máximo	Valor Médio ± DP
Hemoglobina pré-transfusional	2,90	17,10	10,93±3,47
DBVE (cm)	2,10	4,80	3,27±0,59
Fêmur	3,20	6,50	5,41±0,77

ção entre os dois fatores desencadeantes de modificação do DBVE (a concentração da hemoglobina fetal e a idade gestacional) (tab. III), observa-se que à medida que a concentração de hemoglobina fetal cai, o DBVE aumenta (coeficiente de correlação -0,06, $p < 0,0001$, r^2 de 51,6%), independentemente da influência da idade gestacional nesse parâmetro.

Discussão

A anemia fetal foi reconhecida há mais de seis décadas como doença fetal, sendo responsável por elevada morbimortalidade perinatal.

A avaliação do grau de anemia do feto ainda só pode ser estabelecida de forma invasiva direta, por meio da determinação dos níveis hematimétricos no sangue fetal coletado pela cordo-

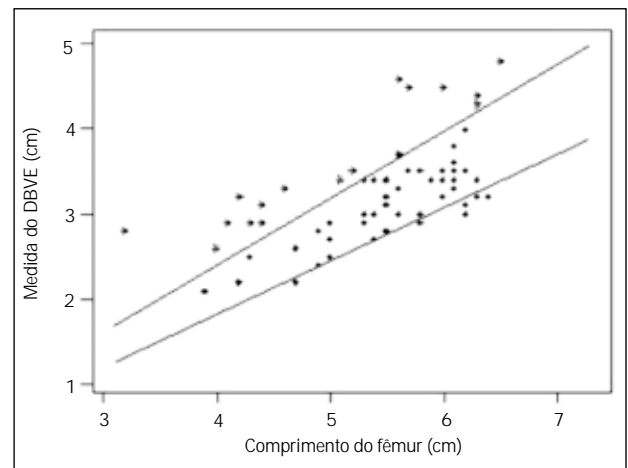


Fig. 2 - Medida do DBVE X fêmur em função da curva de normalidade de De Vore e cols.¹⁶.

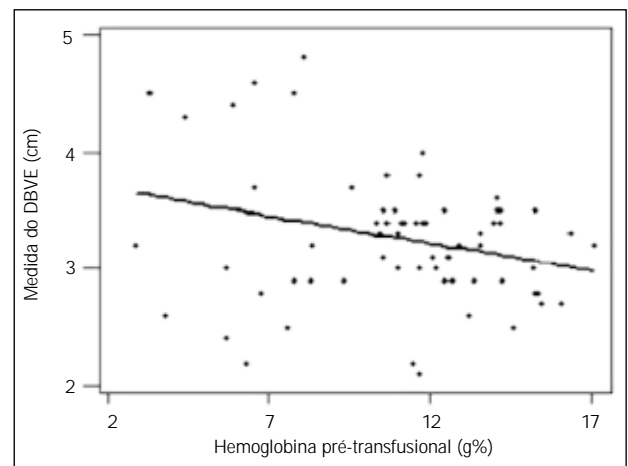


Fig. 3 - Correlação entre a concentração da hemoglobina pré-transfusional fetal e a medida do DBVE.

Hb (g%)	Nº	DBVE (cm)
12	12	3,09
>7<12	27	3,33
7	25	3,51
Teste T de Mean.		

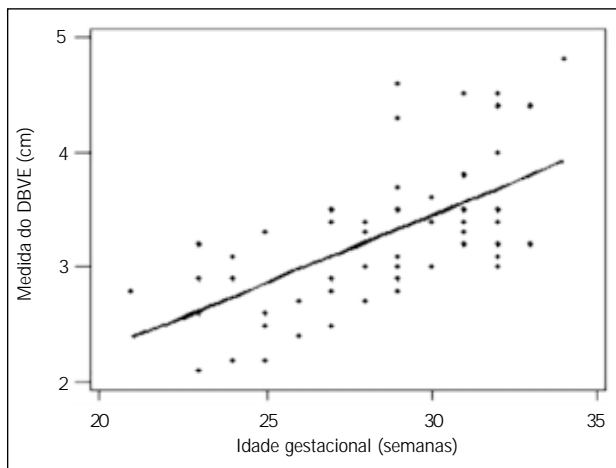


Fig. 4 - Correlação entre a idade gestacional e a medida do DBVE.

Tabela III - Correlação entre o DBVE fetal e a hemoglobina pré-transfusional, considerando-se a influência da idade gestacional			
Parâmetro	Coefficiente de correlação	P	r ²
Hemoglobina pré-transfusional	-0,06	<0,0001	51,6%
Idade gestacional (semanas)	0,12	<0,0001	
p da regressão <0,0001.			

centese; de forma invasiva indireta e pode ser diagnosticada pelo estudo espectrofotométrico do líquido amniótico obtido por meio da amniocentese, em que se determina o nível de bilirrubina levando-se em consideração a idade gestacional.

Esses métodos invasivos, apesar de apresentarem baixos níveis de morbiletalidade materno-fetal, podem levar a um aumento do risco de hemorragia feto-materna, piorando o grau de sensibilização e, até mesmo, a sensibilização a outros antígenos sanguíneos, pelo aumento na produção de anticorpos, agravando a condição fetal^{17,18}.

As taxas de perda fetal relacionadas ao procedimento oscilaram entre 1,5 e 5%, e condicionadas à experiência do examinador¹⁹.

Há algum tempo já se procura um método não invasivo para determinação do grau de anemia fetal. Entretanto, ainda não se conseguiu estabelecer um que seja efetivo em reconhecer o nível de anemia fetal visando à indicação de terapia invasiva, apenas nos casos em que houve necessidade.

Após a década de 80, a sofisticação cada vez maior dos aparelhos de ultra-sonografia e o desenvolvimento da tecnologia do Doppler com mapeamento de fluxo em cores possibilitaram avaliar a perfusão uterina, a unidade fetoplacentária e os diversos vasos fetais. Mais uma vez os estudos realizados não foram suficientes para prever, como método único, o nível de comprometimento do feto anêmico.

Neste estudo foram selecionados 36 fetos de gestantes isoimunizadas pelo fator Rh, submetidos a 65 transfusões intravasculares, numa média de 1,8 por feto. A idade gestacional variou entre 21 e 34 semanas, com 28,5 semanas, em média.

A medida do DBVE variou entre 2,1 e 4,8cm, numa média de 3,3cm. Foram encontrados 17 casos com percentil acima de 95, levando-se em consideração o normograma de De Vore e clos.¹⁶, (fig. 1). Esse achado é realmente indicativo de que o coração fetal responde ao estado hiperdinâmico circulatório decorrente da anemia com aumento na medida do DBVE.

Por meio de uma análise multivariada, observou-se que, independentemente do fator fisiológico de crescimento fetal levando ao crescimento concomitante das câmaras cardíacas, a queda da hemoglobina fetal leva ao aumento da medida do DBVE, apontando para uma associação estatisticamente significativa permitindo afirmar que quanto maior o grau de anemia do feto, maior o diâmetro de suas câmaras cardíacas.

Com base nos achados deste estudo, verificamos que a medida do DBVE é um método propedêutico não invasivo, promissor para a detecção da anemia fetal e acompanhamento dos fetos à medida que a gravidez evolui, uma vez que a correlação entre esse parâmetro e a hemoglobina fetal não se mostrou influenciada pela idade gestacional. Podemos, assim, ressaltar que o DBVE pode vir a ser um marcador ecográfico de predição do nível de hemoglobina de fetos de gestantes isoimunizadas.

Referências

- Correa Junior MD, Correa, MD. Isoimunização pelo fator Rh- incompatibilidade sanguínea no sistema ABO. In: *Noções Práticas de Obstetria* 1999; 33: 437-6.
- Finn R, Clarke CN, Donohoe WT et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Brit Med* 1961; 5238:1486-90.
- Rizzo G, Arduini D, Romanini C et al. Fetal cardiac function. The Pathernon Publishing Group 1995; 131p.
- Bowman JM. Hemolytic disease. In: Creasy, R.K., Resnik, R. *Maternal-fetal medicine*. 4.ed. Saunders 1999; 8: 711-3.
- Nicolaidis KH, Thilaganathan B, Rodeck CH. Erythroblasts and reticulocytosis in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;159:1063-5.
- Nicolaidis KH. The relationship of fetal plasma protein and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:341-2.
- Manning FA. Gravidez aloimune: diagnóstico e conduta. In: *Medicina Fetal: Perfil Biofísico, Princípios e Aplicabilidade Clínica*. Rio de Janeiro: Revinter 2000; c.8: 395-5.
- Davis LE, Hohimer RA, Giraund GD, Reller MD et al. Right ventricular function in chronically anemic fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1289-4.
- Shaw SL. Cardiomiopatias fetais. In: Droese, J.H. *Ecocardiografia fetal*. Rio de Janeiro: Revinter 2001; 20: 249-2.
- De Vore GR, Siassi B, Platt LD. IV. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 981-8.
- Allan LD, Sahn DJ, Lange LW et al. Quantitative real-time cross-sectional echocardiography in the developing normal human fetus and new born. *Circulation* 1980; 62: 588-7.
- Kleinman CS, Donnerstein RL, Jaffe CC et al. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics* 1980;65:1059-7.
- Wladimiroff JW, McGie JS. M-mode ultrasonic assessment of fetal cardiovascular dynamics. *Br J Obstet. Gynecol* 1981;88: 1241.
- Allan LD, Joseph MC, Boyd EGCA et al. M-mode echocardiography in the developing human fetus. *Br Heart J* 1982; 47: 573-3.
- Silverman NH, Tan J, Hoffmann JLE et al. Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1459-7.
- De Vore GR, Siassi B, Platt LD. Use of femur length as a means of assessing M-mode ventricular dimensions during second and third trimesters of pregnancy in normal fetus. *J Clin Ultrasound* 1985; 13: 619-5.
- Spinatto, J.A. Hemolytic disease of the fetus a plea for restraint. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 873-7.
- Cabral ACV, Diniz SSA. Isoimunização materna. In: *Obstetria*. Imprensa Oficial 1998. c.28, 277-3.
- Daffos F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of 53 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 168: 985-9.