

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO PARA ANEMIA DOS RECÉM-NASCIDOS
RH POSITIVO FILHOS DE GESTANTES ALOIMUNIZADAS RH(D)

Marcella Martins de Vasconcelos Vaena

Rio de Janeiro
Março 2012



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO PARA ANEMIA DOS RECÉM-NASCIDOS
RH POSITIVO FILHOS DE GESTANTES ALOIMUNIZADAS RH(D)

Marcella Martins de Vasconcelos Vaena

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e da Mulher

Orientador: Dr. Saint Clair Santos Gomes Junior
Co-Orientadora: Dra. Maria Cristina Pessoa dos Santos

Rio de Janeiro
Março 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

V125 Vaena, Marcella Martins de Vasconcelos
Análise dos fatores de risco para anemia dos recém-nascidos Rh
positivo filhos de gestantes aloimunizadas Rh(D) / Marcella Martins de
Vasconcelos Yaena. – 2012.
41 f. ; il.; tab.

Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde da Criança e da
Mulher) - Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, R J, 2012.

Orientador: Saint Clair Santos Gomes Junior
Co-orientadora: Maria Cristina Pessoa dos Santos

Bibliografia: f. 36-39.

1. Eritroblastose Fetal. 2. Idade Gestacional. 3. Anemia. I. Título.

CDD - 22a ed. 618.32

Agradecimentos

Aos meus pais pelo exemplo. Ao meu irmão pelo incentivo. Ao meu marido Michel pela paciência e ajuda e à minha filha Stella por seu sorriso sem igual.

Aos meus orientadores, Dra. Maria Cristina Pessoa dos Santos pelo entusiasmo e parceria constantes e ao Dr. Saint Clair Gomes Santos Junior pela oportunidade e pelo aprendizado.

À Dra. Cynthia Amaral Moura Sá e ao Dr. Fernando Maia pela presteza no fornecimento dos dados.

Aos colegas do Serviço de Hemoterapia do Instituto Fernandes Figueira pela colaboração e apoio ao longo do curso.

Lista de Siglas

CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CI	Coombs Indireto
DHPN	Doença Hemolítica Perinatal
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
Hb	Hemoglobina
Htc	Hematócrito
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IG	Idade Gestacional
IgG	Imunoglobulina G
MoM	Múltiplos da mediana
PVS-ACM	Pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média
Rh	Rhesus
RN	Recém-nascido
RR	Risco Relativo
TIU	Transfusão Intrauterina
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

Lista de tabelas

Tabela 1 - Características relativas à história obstétrica.....	26
Tabela 2 -Dados relativos ao pré- natal.....	27
Tabela 3 - Hematócrito ao nascer.....	28
Tabela 4 - Relação dos fatores de risco e hematócrito.....	29
Figura 1 - Fluxo definido para descrever a trajetória da anemia dos recém-nascidos Rh positivo filhos de gestantes aloimunizadas Rh(D).....	24
Figura 2 - Modelo ajustado para estimar as correlações que descrevem a trajetória da anemia dos recém-nascidos Rh positivo filhos de gestantes aloimunizadas Rh(D).....	30

Resumo

Introdução A anemia fetal causada pela Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) é responsável por quadros graves de insuficiência cardíaca e hidropisia, podendo levar a óbitos fetais. A DHPN pode ocasionar ainda sequelas neurológicas graves em recém-nascidos devido à encefalopatia bilirrubínica. No Brasil, apesar da profilaxia a incidência da doença ainda é alta. O conhecimento do histórico obstétrico e o acompanhamento pré-natal especializado, com avaliação da anemia fetal pela dopplervelocimetria, e terapêutica, com transfusão intrauterina, são capazes de aumentar a sobrevida desses pacientes e evitar sequelas.

Objetivos Descrever e analisar a relação da história obstétrica e do acompanhamento pré-natal com a ocorrência de anemia no recém nascido com DHPN, identificando características clínico-epidemiológicas nestes períodos que possam estar relacionadas com a anemia no recém-nascido.

Metodologia O banco de dados do ensaio clínico sobre o uso de imunoglobulina humana em anemia hemolítica por aloimunização Rh (D) forneceu os dados necessários para identificação destas relações. Dados complementares da dopplervelocimetria foram obtidos junto ao Serviço de Medicina Fetal do Instituto Fernandes Figueira (IFF). Foram considerados os recém-nascidos (RN) com diagnóstico de DHPN por anticorpo anti-Rh(D), nascidos no IFF no período de abril de 2006 a junho de 2009. Foram excluídos os RN com hidropisia fetal, idade gestacional menor que 32 semanas, asfixia grave, e os que foram submetidos à exsanguineotransfusão ao nascer. Análises bivariadas foram utilizadas para identificar as associações com a anemia. O modelo de trajetória foi utilizado para estimar as associações do histórico obstétrico e do pré-natal com a anemia. As análises estatísticas foram realizadas com os programas Epiinfo e SPSS.

Resultados O percentual de recém-nascidos com anemia moderada a grave ao nascer ($Htc \leq 35\%$) foi de 38%, os recém-nascidos com anemia leve (Htc entre 41% e 36%) somaram 27,2% e os não anêmicos ($Htc \geq 42\%$) 40%. A média da idade gestacional de início do pré-natal especializado foi de 26 semanas e 16,36% das gestantes que teriam indicação de avaliação com doppler, chegaram após 34 semanas, o que inviabilizou o acompanhamento adequado e a realização da dopplervelocimetria. O modelo de trajetória identificou correlação estatisticamente significativa entre histórico obstétrico e o período pré-natal de 37% e, entre o período pré-natal com os valores de hematócrito de cerca de 70%.

Conclusão A história de filhos acometidos por DHPN mostrou-se um fator importante e que deve ser considerado na assistência pré-natal das gestantes aloimunizadas Rh(D). O resultado do modelo de trajetória relacionando as variáveis do período pré-natal com Hematócrito, corrobora a importância de um pré-natal especializado que permita avaliação da anemia fetal através da dopplervelocimetria, e que disponha de mais recursos terapêuticos para o tratamento da anemia. A classificação adequada de risco das gestantes, através da avaliação da história obstétrica e do resultado do primeiro doppler, poderia colaborar para o encaminhamento mais precoce das gestantes em risco para DHPN e a racionalização dos recursos destinados ao pré-natal de alto risco, acompanhamento e terapêutica da Doença Hemolítica.

Palavras chave: eritroblastose fetal, idade gestacional, anemia

Abstract

Introduction The fetal anemia caused by hemolytic diseases is responsible for severe cases of cardiac insufficiency and hydropsis, which may lead to fetal death. The hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) may also cause severe neurologic sequelae in newborns due to bilirrubinic encephalopathy. In Brazil, despite prophylaxis the incidence of the disease remains high. The knowledge of the obstetric history and prenatal specialized care, with assessment of the fetal anemia by fluxometric doppler and therapy with intrauterine transfusion, are able to increase the survival of these patients and prevent sequelae.

Objectives To describe and analyze the relationship between obstetric history and prenatal care with anemia in the HDFN, identifying clinical and epidemiological characteristics of these periods that may be related to anemia in the newborn.

Methods The database of the clinical trial on the use of human immunoglobulin in hemolytic anemia due to Rh(D) alloimmunization provided the necessary data for identification of these relationships. Additional data was obtained from the fluxometric doppler exams of the Fetal Medicine Service of the Instituto Fernandes Figueira (IFF). We considered the newborn diagnosed with HDFN by anti-Rh(D), born at the IFF in the period between April 2006 to June 2009. Infants with fetal hydropsis, gestational age less than 32 weeks, severe asphyxia or who underwent exchange transfusion at birth were excluded. Bivariate analyzes were used to identify associations with anemia. The trajectory model was used to estimate the association of obstetric history and antenatal anemia. Statistical analyzes were performed using Einfo and SPSS programs.

Results The percentage of infants with moderate to severe anemia at birth (Htc \leq 35%) was 38%, newborns with mild anemia (Htc between 36% and 41%) amounted to 27,2% and non-anemic (Htc \geq 42%) was 40%. The average gestational age of initiation of specialized prenatal care was 26 weeks, and 16,36% of the pregnant women arrived after 34 weeks, which restrained proper monitoring through doppler velocimetry. The trajectory model identified a 37% statistically significant correlation between obstetric history and the prenatal period and a 70% correlation between prenatal period with hematocrit values.

Conclusion The previous history of children affected by HDFN proved to be an important factor and should be considered in prenatal care of alloimmunized Rh(D) pregnant women. The trajectory model identified the relationship between hematocrit value and prenatal care variables. This data supports specialized pre-natal care that allows assessment through doppler and that can afford the means to treat anemia. Thus, the proper classification of risk by evaluating the obstetric history and the outcome of the first doppler, could contribute to the earlier referral of high risk to HDFN pregnant women to and also to the rationalization of the resources destined to high risk prenatal care, monitoring and treatment of Hemolytic Disease.

Keywords: erythroblastosis , anemia

Sumário

Agradecimentos.....	2
Lista de Siglas.....	3
Lista de Tabelas.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Capítulo 1 – Introdução	8
Capítulo 2 – Justificativa	9
Capítulo 3 – Objetivos.....	13
3.1 – Objetivo Geral	13
3.2 – Objetivos Específicos	13
Capítulo 4 – Quadro Teórico.....	14
4.1 – Fisiopatologia da DHPN.....	14
4.2 – Diagnóstico e Terapêutica.....	16
4.3 – Profilaxia	20
4.4 – Modelo de Trajetória.....	20
Capítulo 5 – Hipótese.....	22
Capítulo 6 – Metodologia.....	22
Capítulo 7 – Resultados.....	24
Capítulo 8 – Discussão	31
Considerações finais.....	34
Referências Bibliográficas.....	36
Anexo 1 - Fluxogramas do Manual Técnico para Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde 2010.....	40

Capítulo 1 - Introdução

A anemia fetal causada pela Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) é responsável por quadros de hidropisia e óbitos fetais.¹ Os recursos atualmente disponíveis para o acompanhamento de fetos afetados pela DHPN garantem uma sobrevida de 90%, mas esta taxa diminui cerca de 25% quando o quadro de hidropisia está instalado.²

O acompanhamento pré-natal da gestante aloimunizada inclui a titulação seriada do anticorpo materno, além de consultas e exames de ultrassonografia com dopplervelocimetria (doppler), para avaliar o grau de anemia e as repercussões desta no bem estar fetal. Este acompanhamento deve ser realizado através do pico de velocidade máxima da artéria cerebral média (PVS-ACM) medido pelo doppler³ a partir de 18 semanas de gestação.⁴ Quando a anemia fetal grave é identificada, é indicado transfusão intrauterina (TIU) de concentrado de hemácias.

O Ministério da Saúde⁵ propõe um fluxograma para o atendimento das gestantes aloimunizadas que tenham antecedente de acometimento, isto é história obstétrica desfavorável com perda perinatal, TIU ou exsanguineotransfusão em gestação anterior. Nesses casos, a recomendação é que seja realizada amniocentese ou doppler de artéria cerebral média a partir de 18-20 semanas, e a cada uma ou duas semanas para

acompanhamento da anemia fetal e avaliação da necessidade de transfusão intrauterina e/ou interrupção da gestação.⁵

Em outro fluxograma, é proposto o acompanhamento de gestante em que a gestação em curso seja a primeira afetada pela DHPN. Nesses casos, após a realização do Coombs indireto com identificação do anticorpo anti-D e, de acordo com o resultado da titulação (se título ≥ 32), também é recomendado o acompanhamento com doppler semanal. Os serviços de pré-natal de baixo risco não têm recursos para realizar esse acompanhamento.

Os fluxos propostos pelo Ministério da Saúde perpassam diferentes momentos da gestação, porém têm em comum o fato das decisões clínicas serem tomadas em função dos valores do hematócrito. Assim, verifica-se a necessidade de estudar o conjunto de variáveis do histórico obstétrico e do pré-natal que estejam significativamente associadas com os valores de hematócrito e também as inter-relações existentes entre essas variáveis. Esta análise pode contribuir para racionalizar o fluxo de encaminhamento das gestantes aloimunizadas para o pré-natal de alto risco.

Capítulo 2 - Justificativa

A DHPN pode cursar com anemia fetal e/ou icterícia e anemia no recém-nascido, podendo levar ao óbito, dependendo da gravidade da doença. Há, portanto, demanda de acompanhamento pré-natal de alto risco, com procedimentos fetais especializados e custosos como monitoramento do título de anticorpo materno, consultas de revisão frequentes e ultra-som com dopplervelocimetria para avaliação do feto.⁶ Pode ser necessário ainda, leito de

UTI neonatal, logística para suprimento de hemocomponentes, tanto para TIU como para exsanguineotransfusões ou transfusões simples após o nascimento. Além disso, é necessário acompanhamento neonatal e a longo prazo, para monitoramento e tratamento da anemia, icterícia e déficit cognitivo .

Apesar das políticas públicas para a melhoria do atendimento integral a saúde da mulher no Brasil, como PAISM (Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher em 1991, Programa de Humanização pré-natal implantado em 2000 pelo Ministério da Saúde, Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher em 2004, observamos que nos últimos anos houve pouca mudança no perfil das gestantes aloimunizadas atendidas no Instituto Fernandes Figueira. A falta de informação a respeito da doença, o encaminhamento tardio e principalmente as falhas na profilaxia são fatores que continuam contribuindo para o grande número de casos de aloimunização Rh(D) quando comparado a países desenvolvidos.^{7,8}

No Brasil, o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde (2010) refere que a aloimunização materno-fetal ocorre em cerca de 5 a cada 1000 gestações com variações regionais, de acordo com a prevalência de gestantes Rh(D) negativo.⁵

Em estudo realizado em maternidades de São Paulo, Baiocchi e colaboradores⁹ encontraram prevalência de 7% de filhos Rh positivo em gestantes Rh negativo. Em 2003, estudo realizado no Rio de Janeiro evidenciou prevalência de 3,98% de doadoras fator Rh negativo que apresentavam anticorpo anti-D¹⁰, isto é, que poderiam estar em risco para DHPN.

A imunoglobulina anti-Rh(D) quando aplicada nas mães Rh(D) negativo até 72 horas após nascimento de filho Rh(D) positivo ou quando não é possível determinar o Rh fetal (por exemplo, em abortamentos)^{11, 12}, previne cerca de 99% dos casos de aloimunização materna.⁶ Dessa forma, a aloimunização anti-Rh(D) tornou-se um evento raro nos países desenvolvidos¹² com incidência de cerca de 6 casos a cada 1.000 partos.² No Brasil, porém, ainda é um problema¹⁰ devido às falhas na profilaxia.^{7,13} Essas falhas podem estar associadas a um mau acompanhamento no parto e puerpério⁸, a abortamentos nos quais não é administrada a imunoglobulina anti-Rh(D), bem como ao não seguimento do protocolo do Ministério da Saúde.⁷

A DHPN pode apresentar-se com diferentes graus de gravidade. Em estudo de 1988, Nicolaidis¹⁴ e colaboradores propuseram a classificação de gravidade de quadros de DHPN fetal de acordo com o desvio da hemoglobina (Hb) em relação ao valor normal esperado para a idade gestacional. Os graus de gravidade foram definidos como leve, quando o déficit de hemoglobina era menor que 2g/dL, moderado quando o déficit estava entre 2 e 7g/dL e grave quando era maior que 7g /dL. Bowman¹⁵ relata que cerca de 50% dos fetos cursam com anemia leve não necessitando de transfusão intrauterina, e 25% apresentam quadros graves podendo cursar com hidropisia fetal. Um estudo multicêntrico que utilizou dopplervelocimetria para avaliação da anemia fetal mostrou que 37% dos fetos avaliados tinham hemoglobina normal, 31% anemia leve, 4% anemia moderada, 17% anemia grave e 11% anemia grave com hidropisia¹⁶. Um dos parâmetros que tem se mostrado importante para estimar a gravidade da DHPN é a idade gestacional em que é realizada a primeira

transfusão intrauterina, sendo que fetos com uma maior taxa de hemólise precisarão de transfusão intrauterina mais precocemente.¹⁷

A taxa de mortalidade antes da disponibilidade de qualquer intervenção terapêutica era de 50%. Com a introdução da exsanguineotransfusão, essa taxa caiu para 25%.¹⁸ Com a transfusão intrauterina o risco de perda fetal caiu para cerca de 10%.¹ Porém, em casos que evoluem com hidropisia fetal, a chance de sobrevivência é reduzida.²

O Instituto Fernandes Figueira (IFF) é o centro de referência para atendimento de gestantes aloimunizadas no Rio de Janeiro (Resolução nº 2590 de novembro de 2004 da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro).¹⁹ As gestantes Rh negativo que no seu pré-natal de origem apresentam pesquisa de anticorpos irregulares positiva são encaminhadas ao IFF para acompanhamento pré-natal especializado. A avaliação da gravidade da DHPN de suas repercussões no feto é realizada a partir de dados da história obstétrica, exames imunohematológicos e dopplervelocimetria. Quando necessárias, são realizadas transfusões intrauterinas para correção da anemia fetal. Sá, em estudo realizado em 2006²⁰ estimou que cerca de 47% das pacientes atendidas por DHPN no IFF entre 1995 e 2004 estavam no terceiro trimestre de gestação, fase em que principalmente as formas moderadas ou graves de DHPN, podem ter seu desfecho comprometido pela limitação das possibilidades de intervenções terapêuticas.⁸

Em outro estudo, Van Kamp e colaboradores²¹ avaliaram 210 fetos que receberam ao todo 593 transfusões intrauterinas no período de 1988 a 1999 e observaram que a ocorrência de hidropisia fetal e o encaminhamento tardio

diminuíram a chance de sobrevida, pois inviabilizavam o início do tratamento antes da hidropisia se desenvolver.

Dessa forma, analisar os fatores relacionados ao histórico obstétrico das gestantes aloimunizadas, especialmente para os casos em que ocorreu DHPN, e do período do pré-natal e as inter-relações existentes entre estes dois períodos pode ajudar a avaliar o impacto que estes momentos apresentam na prevenção da anemia ao nascer e racionalizar o fluxo de atendimento para o grupo de maior risco.

Capítulo 3 - Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Descrever e analisar as inter-relações da história obstétrica e do acompanhamento pré-natal com a ocorrência de anemia no recém-nascido com DHPN.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar e descrever as características clínico-epidemiológicas do histórico obstétrico e do período pré-natal;
- Desenvolver o modelo teórico da trajetória da anemia considerando o histórico obstétrico e o pré-natal;
- Estimar as inter-relações entre cada momento considerado no modelo de trajetória;
- Discutir os motivos de associação significativa e não significativa dos fatores considerados.

Capítulo 4 - Quadro teórico

4.1 Fisiopatologia da DHPN

A Doença Hemolítica Perinatal caracteriza-se pela destruição de hemácias fetais e do recém-nascido por anticorpos maternos. A formação de anticorpos pela mãe deve-se à exposição do sistema imunológico a antígenos eritrocitários, ocorrida em gestação prévia, parto ou em transfusão anterior. Na segunda gestação, os anticorpos do tipo IgG, anteriormente formados, estimulados pelo antígeno das hemácias fetais, tem um aumento do título, atravessam a barreira placentária e destroem as hemácias fetais que possuem aos antígenos eritrocitários herdados do pai.^{22, 23}

A incompatibilidade ABO é a causa mais comum de DHPN, porém geralmente corresponde a casos menos graves sem grandes repercussões clínicas para o recém-nascido. A doença hemolítica por aloimunização Rh(D) corresponde a cerca de 95% dos casos graves e portanto com maior morbidade fetal e neonatal.⁴

A gravidade da DHPN está relacionada a vários fatores como história obstétrica, grau de hemorragia feto-materna e resposta do sistema imunológico materno à exposição antigênica.

A história obstétrica diz respeito ao número de gestações anteriores com fetos afetados pela DHPN. A gravidade da DHPN tende a piorar nas gestações subsequentes.¹⁵ Lobato, em 2008, verificou, em estudo realizado no Instituto Fernandes Figueira, que gestantes aloimunizadas que já tinham história de morte neonatal, exsanguineotransfusão neonatal ou transfusão intrauterina em

gestações anteriores necessitaram de transfusão intrauterina mais precocemente na gestação seguinte.²⁴

A hemorragia feto-materna é outro fator que pode interferir na gravidade da DHPN por levar ao aumento no título de anticorpos, agravando a doença hemolítica. Essa hemorragia ocorre em cerca de 7 % das gestantes quando investigada por eluição.²⁵ Utilizando-se técnicas moleculares verifica-se que mais de 50% das gestantes tem células fetais circulantes. Traumas abdominais, ameaças de abortamento e procedimentos invasivos, como amniocentese ou cordocentese, aumentam o risco de hemorragia feto-materna. Bowman e colaboradores identificaram 0,01mL de células fetais em 46% de gestantes no terceiro trimestre.¹⁵

A capacidade de produção de anticorpos pela mãe também pode interferir na gravidade da DHPN. Cerca de 85% dos indivíduos Rh(D) negativos, quando transfundidos com 200mL de hemácias Rh(D) positivo formarão anticorpos anti-D, pois o antígeno D é o mais imunogênico do sistema Rh.²⁵ Porém, sabe-se que até um terço dos indivíduos são incapazes de produzir anticorpos anti-Rh(D), mesmo depois de repetidos estímulos.⁴ Outro fator protetor para DHPN pelo antígeno D é a incompatibilidade ABO, que reduz o risco de sensibilização de 16% para 2%, pois as hemácias ABO incompatíveis, são rapidamente destruídas, não servindo de estímulo para produção de anticorpos anti-Rh(D).

Após a ligação dos anticorpos às hemácias fetais, essas são removidas e destruídas por macrófagos, estimulando a eritropoese e liberando hemácias mais jovens para a circulação. Quando a hematopoese na medula óssea fetal não é suficiente para compensar o grau de destruição eritrocitária, ocorre

eritropoese extramedular no fígado e baço levando a hepatoesplenomegalia, hipertensão portal e lesão nesses órgãos. Mantida a anemia grave, começa a ocorrer hipoproteinemia, devido à redução da produção de proteínas plasmáticas pelo fígado, com conseqüente edema, derrame pleural, derrame pericárdico, ascite e insuficiência cardíaca, quadro denominado hidropisia fetal. Em casos mais graves, a hidropisia pode se desenvolver a partir de 20 semanas de gestação.²² Este quadro é raro em fetos com hemoglobina maior que 5g/dL.¹⁶

A destruição das hemácias neonatais pode levar além da anemia, ao acúmulo de bilirrubina, que é um produto da degradação da hemoglobina. No período fetal, a bilirrubina é transportada pela placenta, conjugada e eliminada pelo fígado materno. Porém, após o nascimento, o fígado do recém-nascido não está apto a conjugar e eliminar adequadamente a bilirrubina. Com a destruição das hemácias, os níveis de bilirrubina indireta (não conjugada) aumentam e chegam a níveis tóxicos para o sistema nervoso central do neonato, atravessando a barreira hemato-encefálica e depositando-se nos núcleos cerebrais, levando a uma encefalopatia irreversível denominada Kernicterus, que se caracteriza por perda auditiva, alterações óculo-motoras, distonia e déficits motores.²⁶

4.2 Diagnóstico e Terapêutica

O Manual Técnico de Assistência Pré-natal do Ministério da Saúde recomenda que seja solicitado a todas as gestantes na primeira consulta de pré-natal, grupo sanguíneo e fator Rh. Caso o resultado do fator Rh seja negativo, solicita-se Coombs indireto (pesquisa de anticorpos irregulares). Caso essa pesquisa seja positiva, a gestante deverá ser encaminhada a um pré-natal de alto risco. A próxima etapa é a identificação e titulação do anticorpo.⁵ Moise, em estudo realizado em 2008 considera que título de anti-D igual ou superior a 32 é indicativo de acompanhamento com Dopplervelocimetria.² No Brasil⁵, a recomendação é semelhante. Anteriormente, a avaliação da anemia fetal era realizada através da espectrofotometria do líquido amniótico obtido através da amniocentese. A punção para coleta da amostra apresentava riscos de contaminação bacteriana, bradicardia fetal transitória e abortamento. Além disto, podia provocar hemorragia feto-materna, aumentando o título do anticorpo circulante.³

O diagnóstico da anemia fetal através de procedimentos não invasivos foi o objetivo de vários pesquisadores. Estudos de vários parâmetros ultrassonográficos se mostraram pouco confiáveis para a distinção entre fetos anêmicos e não anêmicos. Em 1995, Dr. Mari e colaboradores propuseram a avaliação do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM) do feto e sua correlação com a anemia fetal.²⁷ Em um estudo multicêntrico em 2000, Mari¹⁶ mostrou que valores maiores que 1,5 múltiplos da mediana (MoM) no PVS-ACM, para determinada idade gestacional, evidenciavam os casos de

anemia fetal moderada a grave com sensibilidade de 100% e taxa de falso positivo de 12% comprovando que esta medida era boa preditora para anemia fetal moderada a grave. A explicação para utilização do PVS-ACM é que considerando que o diâmetro do vaso seja constante, um aumento na velocidade do sangue é diretamente proporcional a um aumento do fluxo. Quando há anemia, há redução da viscosidade sanguínea, com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo, o que se reflete na artéria cerebral média como um aumento no pico da velocidade sistólica³ Além disso, a artéria cerebral média é de fácil acesso e sensível à hipoxemia.

A transfusão intrauterina (TIU), quando indicada, pode ser realizada para correção da anemia a partir da 20^a semana de gestação através da punção direta dos vasos fetais (cordocentese) e repetida de acordo com o hematócrito fetal, até a 35^a semana. A hemoglobina fetal após a TIU deve estar entre 14 e 18g/dL, e o procedimento é repetido a cada 1 a 3 semanas de acordo com a avaliação fetal² e com a queda do hematócrito estimada em 1 a 2% por dia relacionada à velocidade da hemólise.²⁸

O acompanhamento da gestação e a realização de transfusão intrauterina quando necessário, permite em geral, levar a gestação até cerca de 37 semanas²³ na maior parte das vezes, sem necessidade de exsanguineotransfusão e com desfecho neurológico normal.² O tratamento intrauterino reduz ainda a necessidade de exsanguineotransfusões no período neonatal.²⁹

Após o nascimento, checa-se o hematócrito e a dosagem de hemoglobina do sangue de cordão umbilical. Valores entre 43 a 63% (média de 55%) de hematócrito e 14 a 20 mg/dL de hemoglobina são considerados

normais para recém-nascidos a termo.³⁰ Em estudo recente, Hartrey define o valor normal de hemoglobina em recém-nascidos pré-termo e a termo como entre 14 e 24 g/dL³¹. A anemia neonatal secundária a aloimunização Rh tem mais de um mecanismo. Ela pode estar relacionada à diminuição da eritropoese ou à redução da meia-vida das hemácias fetais Rh(D) positivo, causada por anticorpos maternos remanescentes na circulação do neonato. A diminuição da eritropoese é mais comum em neonatos que foram submetidos à TIU. Somam-se a esses mecanismos o declínio da hemoglobina, que ocorre fisiologicamente com a substituição da hemoglobina fetal pela hemoglobina adulta, e o aumento do volume intravascular do neonato decorrente do próprio crescimento.^{32,33} No caso de recém-nascidos prematuros, a chamada anemia da prematuridade, devido a deficiência na eritropoese, pode contribuir e agravar ainda mais a anemia decorrente da DHPN.

Os efeitos da anemia neonatal no organismo variam de acordo com a gravidade da mesma e vão desde um aumento do débito cardíaco compensatório até deficiência no transporte de oxigênio, com comprometimento da perfusão dos órgãos e tecidos, palidez cutâneo-mucosa, hipoxemia e falência de múltiplos órgãos em casos mais graves.³¹ A hemólise pode levar ainda a hepatoesplenomegalia, pois o sistema reticuloendotelial se torna hiperativo e dessa forma fígado e baço ficam aumentados e palpáveis.³⁴ A correção da anemia é indicada de acordo com o quadro clínico do recém-nascido, sendo o gatilho transfusional entre 6 e 12g/dL de hemoglobina.³¹

A velocidade de evolução do valor da bilirrubina liberada pela hemólise após o nascimento vai determinar a terapêutica a ser empregada no combate à icterícia. Tradicionalmente, utiliza-se a fototerapia que permite a conversão da

bilirrubina indireta em outras substâncias mais facilmente eliminadas. Quando necessário é realizada a exsanguineotransfusão para retirada da bilirrubina, das hemácias hemolisadas e dos anticorpos maternos circulantes³⁵.

4.3 Profilaxia

O Manual Técnico para Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde de 2010 recomenda que todas as gestantes Rh(D) negativo com pesquisa de anticorpos irregulares (Coombs Indireto) negativa devem receber imunoglobulina anti-Rh(D) após procedimentos invasivos, aborto, gravidez ectópica, mola hidatiforme, sangramento obstétrico com risco de hemorragia feto-materna e laqueadura tubárea. Além desses casos, gestantes entre a 28^a e 34^a semana de gestação Rh(D) negativo, CI negativo e com parceiros Rh positivo também devem receber a imunoglobulina.⁵ Vários estudos mostraram que a imunoglobulina anti-Rh(D) quando aplicada nas mães Rh(D) negativas até 72 horas após nascimento de filho Rh(D) positivo^{11, 12}, é capaz de proteger cerca de 99% dos casos de aloimunização materna.⁶

4.4 Modelo de Trajetória

A análise de trajetória permite quantificar as correlações diretas e indiretas de um conjunto de variáveis com determinado desfecho. Estas relações são estimadas a partir de um modelo teórico previamente especificado, o qual é representado em um diagrama de setas unidirecionais. Cada seta deste modelo representa a correlação da variável dependente com a independente.³⁶ A estrutura flexível do modelo permite transformar variáveis

independentes em variáveis dependentes em diferentes momentos no modelo teórico, desde que sejam obedecidas as seguintes regras de modelagem:

1 – O caminho de uma variável para outra é feito sempre para frente, nunca para trás;

2 – O caminho de uma variável para outra é percorrido apenas uma vez;

3 – Quando não for possível distinguir a interdependência entre variáveis esta relação só poderá ser apresentada uma vez em cada etapa da modelagem.

A correlação esperada devido as cadeias traçadas entre duas variáveis é igual ao produto dos coeficientes de caminhos identificados. A correlação total entre duas variáveis é a soma dessas cadeias de caminho.

A análise de trajetória é considerada um caso particular dos modelos estruturais e pode ainda ser denominada como análise de caminhos, modelo de variáveis latentes ou modelo de variáveis estruturais.³⁶ Análise de trajetória é semelhante aos métodos tradicionais como a correlação e regressão múltipla em muitos aspectos. A análise de regressão e análise de trajetória se baseiam em modelos estatísticos lineares, os quais são válidos para determinadas suposições como a normalidade do erro e validade de mensuração das variáveis. Por outro lado, estes métodos se diferenciam na forma de representação do fenômeno observado, uma vez que o método de trajetória possibilita determinar um conjunto de equações simultâneas para estimar um mesmo fenômeno. Além disso, ele também apresenta flexibilidade na definição do status de uma variável que pode assumir a característica de dependência e independência em diferentes momentos em um mesmo modelo. E, finalmente

utiliza-se de uma linguagem gráfica para apresentar o resultado das inter-relações³⁷.

Capítulo 5 - Hipótese

Os fatores relacionados com o histórico obstétrico e com o pré-natal são bons preditores para definição do quadro clínico de anemia dos recém-nascidos Rh positivo filhos de gestantes aloimunizadas Rh(D).

Capítulo 6 - Metodologia

O banco de dados do ensaio clínico ***“Eficácia do uso de imunoglobulina humana em anemia hemolítica por aloimunização Rh (D)”*** (CAAE 0067.0.008-000-05) foi utilizado para estimar as inter-relações entre história obstétrica, pré-natal e anemia. O Serviço de Medicina Fetal do Instituto Fernandes Figueira forneceu os dados complementares da dopplervelocimetria dos recém-nascidos (RN) participantes do ensaio clínico. Foram incluídos os RN com diagnóstico de DHPN por anticorpo anti-Rh(D), nascidos no Instituto Fernandes Figueira no período de abril de 2006 a junho de 2009. Foram excluídos os RN com hidropisia fetal, idade gestacional menor que 32 semanas, asfixia grave e os que foram submetidos à exsanguineotransfusão no momento do nascimento. O trabalho ***“Análise dos fatores de risco para anemia de recém-nascidos Rh positivo filhos de gestantes aloimunizadas Rh(D)”*** foi aprovado pelo CEP/IFF CAAE 0070.0.008.000-10.

O histórico obstétrico foi representado pelas seguintes variáveis: número de gestações anteriores, número de abortos anteriores, história de filhos

acometidos por DHPN em gestações prévias, história de filhos que necessitaram de exsanguineotransfusão, história de transfusão anterior, se a gestante já sabia que era Rh(D) negativo, se a gestante sabia que isso poderia trazer problemas para o feto, se recebeu imunoglobulina anti-Rh(D) na gestação anterior e se recebeu imunoglobulina anti-Rh(D) no aborto anterior. A variável número de abortos foi categorizada em zero, um e dois ou mais. A variável número de gestações anteriores foi categorizada em uma, duas, três e quatro ou mais.

As variáveis referentes ao pré-natal foram: idade materna, idade gestacional de início do pré-natal no IFF, título de anticorpo anti-Rh(D), idade gestacional em que foi realizado o primeiro doppler, valor de PVS-ACM fetal no primeiro doppler, idade gestacional em que foi realizado o doppler com pior resultado de PVS-ACM fetal, pior valor de PVS-ACM fetal, e se foi ou não realizada TIU.

A idade gestacional de início do pré-natal no IFF foi categorizada em: abaixo de 20 semanas, de 20 a 34 semanas e acima de 34 semanas. A categorização levou em consideração as faixas de sensibilidade da dopplervelocimetria.¹⁶

As variáveis relativas ao recém-nascido foram: idade gestacional de nascimento, peso ao nascer, hematócrito do sangue de cordão.

O resultado do hematócrito ao nascimento foi classificado em categorias: recém-nascidos com anemia (Htc <42%) e sem anemia.^{30,31} Os recém-nascidos anêmicos foram classificados em com anemia leve 36% Htc < 42 % e com anemia moderada a grave (Htc <36%)³¹.

Análises descritivas e bivariadas foram utilizadas para identificar associações significativas entre os fatores considerados para o histórico obstétrico e o pré-natal com a anemia. Para estimar as inter-relações do conjunto de variáveis selecionadas foi utilizado um modelo de trajetória, o qual foi baseado no seguinte fluxo:

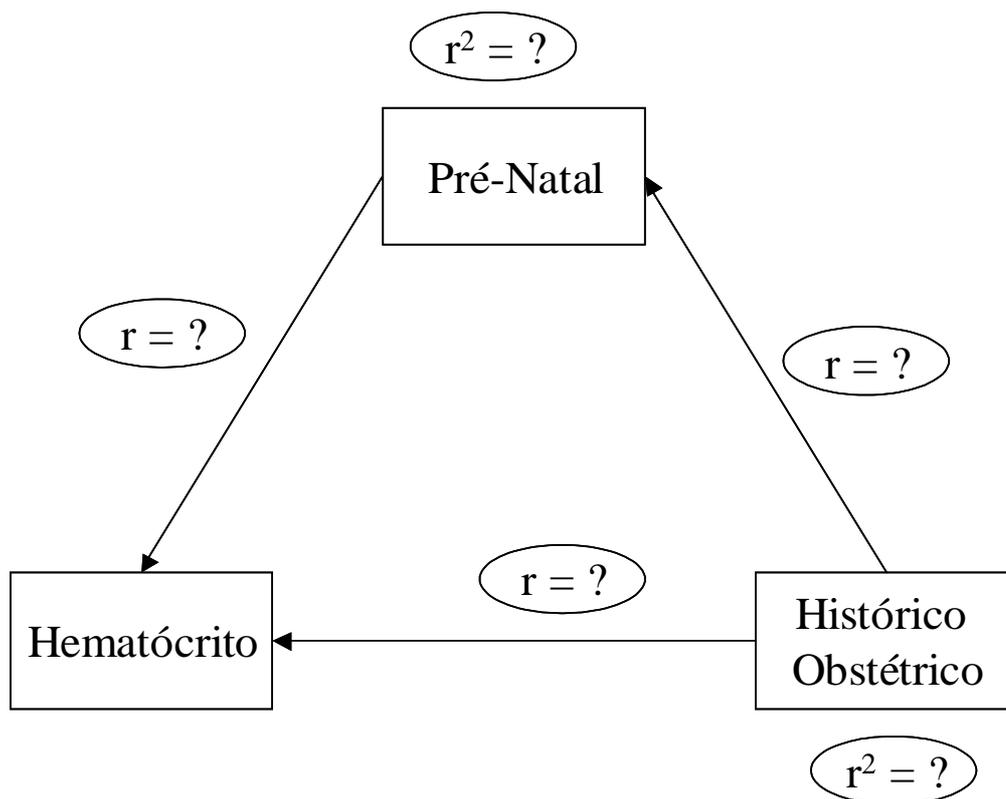


Figura 1 - Fluxo definido para descrever a trajetória da anemia dos recém-nascidos Rh positivo filhos de gestantes aloimunizadas Rh(D)

Onde r e r^2 são respectivamente os coeficientes de correlação e de determinação da variável dependente analisada³⁶. As análises descritivas e bivariadas foram realizadas no EpiINFO. O SPSS foi utilizado para estimar os coeficientes de correlação e de determinação do modelo de trajetória.

Capítulo 7 - Resultados

A tabela 1 apresenta as características relativas à história obstétrica das gestantes. Observa-se que 39% apresentavam história de DHPN em gestação prévia e 14% filhos de gestações anteriores que foram submetidos à exsanguineotransfusão. Em cerca de 37% das gestantes havia história de aborto anterior. A maior parte das gestantes chegou entre 20 e 35 semanas independente da história prévia. A idade gestacional do início do pré-natal no IFF não se mostrou associada com os fatores considerados para a história obstétrica. (p valor 0,31)

Observou-se que 8,7% (n= 8) das gestantes tinham história de transfusão prévia. Para as variáveis "sabia ser Rh negativo", "sabia que isso poderia trazer problemas para o RN" e "recebeu imunoglobulina na gestação anterior" o n é menor que 92 porque essas informações não estavam completas no banco de dados original. Verificou-se que 80% das gestantes informaram que sabiam ser Rh(D) negativo e que 38,46% tinham conhecimento de que isso poderia causar algum problema para o recém-nascido. Do grupo analisado (92 gestantes), 22,47 % informou ter recebido profilaxia na gestação anterior e 11,76% na ocasião de abortamento anterior.

Tabela 1. Características relativas à história obstétrica

Variável	Total da amostra	Numero	Percentual (%)
Filhos com DHPN	92	36	39,13
Número de gestações anteriores	92		
1		23	25
2		29	31,32
3		19	20,65
4 ou mais		21	22,83
Filhos submetidos a exsanguineotransfusao	92	13	14,13
Sabia que era Rh negativo	91	73	80,22
Sabia que isso poderia trazer problemas para o RN	91	35	8,46
Recebeu imunoglobulina anti-Rh(D) na gestação anterior	89	20	22,47
Número de abortos	92		
0		57	62,64
1		21	23,08
2 ou mais		13	14,20
Recebeu imunoglobulina anti-Rh(D) no aborto anterior	34	4	11,76
História de transfusão	92	8	8,7

A tabela 2 apresenta os dados relativos ao período do pré-natal no IFF. A média da idade materna foi de 30 anos. A idade gestacional média de início do pré-natal no IFF foi 26 semanas com extremos entre 8 e 38 semanas. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na relação da idade gestacional de chegada ao IFF e a presença de anemia ao nascimento.

Observou-se que 18% das gestantes que no doppler inicial apresentavam anemia leve (PVS-ACM < 1,5 MoM) mudaram de categoria na evolução do pré-natal, passando a ter anemia moderada a grave (PVS-ACM > 1,5 MoM) no pior resultado de doppler durante o acompanhamento. Das 55 gestantes que teriam indicação de avaliação inicial pelo doppler por apresentarem título de anti-D >16, 16,36% não realizaram o exame porque iniciaram o pré-natal no IFF em torno da 35ª semana, período em que o exame deixa de ser sensível para avaliação da anemia fetal.

O título de anticorpo anti-Rh(D) teve mediana de 32 com extremos de 2 a 2048. Na população analisada 7,6% (n=7) apresentava título de anti-D menor que 16 ao chegar no pré-natal e nos exames posteriores e, sendo assim, não foram submetidos ao doppler por não ter indicação. Dentre esses, somente um RN apresentou Htc < 36% ao nascer.

Tabela 2. Dados relativos ao pré-natal

Variável	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade materna	30,2	6,1	29	18	43
IG de início do pré-natal no IFF	26,43	8,3	28,5	8	38
Título do Coombs indireto	-	-	32	2	2048
IG do primeiro doppler	26,6	5,1	27	18	35
IG do doppler com pior resultado	30,95	3,08	32,5	18	35

A média de peso dos recém-nascidos foi de 2734g, a média de idade gestacional ao nascer foi de 36,4 semanas compatível com a média da idade gestacional do RN avaliada pelo método de Ballard que foi de 36,3 semanas.

O hematócrito médio obtido do sangue de cordão dos recém-nascidos foi de 37,8% (desvio padrão 8,3), com mediana de 39,5% e variação entre 22 e 55%. A tabela 3 mostra que o percentual de recém-nascidos não anêmicos foi de 40%, os recém-nascidos com anemia leve somaram 27,2% e os com anemia moderada a grave 32,6% .

Tabela 3. Hematócrito ao nascer

Hematócrito	n	%
Menor que 36%	30	32.6
De 36% a 41%	25	27.2
Maior que 41%	37	40.2
Total	92	100

Não se observam diferenças estatisticamente significativas para as relações entre hematócrito e fatores relacionados com a história obstétrica e pré-natal (tabela 4).

Tabela 4. Relação dos fatores de risco e hematócrito

Variável	Htc menor que 36%		Entre 36% e 41%		Htc maior que 41%		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Número de gestações Anteriores							
1	7	30,4	6	26,1	10	43,5	0,934
2	13	44,8	6	20,7	10	34,5	
3	8	42,1	4	21,1	7	36,8	
4	7	33,3	4	19	10	47,6	
Número de abortos							
0	24	42,1	12	21,1	21	36,8	0,345
1	4	19	5	23,8	12	57,1	
2	6	46,2	3	23,1	4	30,8	
Filhos com DHPN							
SIM	16	44,4	7	19,4	13	36,1	0,598
NÃO	19	33,9	13	23,2	24	42,9	
Exsanguineotransusão							
SIM	8	61,5	3	23,1	2	15,4	0,104
NÃO	27	31,2	17	21,5	35	44,3	
Idade gestacional de início do pré-natal IFF							
ATÉ 19 SEMANAS	9	45	4	20	7	35	0,670
20 A 34 SEMANAS	20	37	10	18,5	24	44,4	
MAIS DE 34 SEMANAS	6	33,3	6	33,3	6	33,3	
TIU							
SIM	7	70	2	20	1	10	0,062
NÃO	28	34,1	18	22	36	43,9	
Resultado do pior doppler							
<1,5MOM	20	39,2	9	17,6	22	43,1	0,07
>1,5MOM	8	66,6	3	25	1	8,33	

A figura 2 apresenta o ajuste final do modelo de trajetória com os respectivos coeficientes de correlação e de determinação para o histórico obstétrico e pré-natal com os valores do hematócrito. Partindo do histórico obstétrico, observa-se correlação estatisticamente significativa da variável filho com DHPN com a variável IG do primeiro doppler e com resultado do primeiro doppler, que são variáveis do período do pré natal. Estas por sua vez, encontram-se associadas com a variável pior resultado do doppler, a qual encontra-se relacionada com o hematócrito do RN.

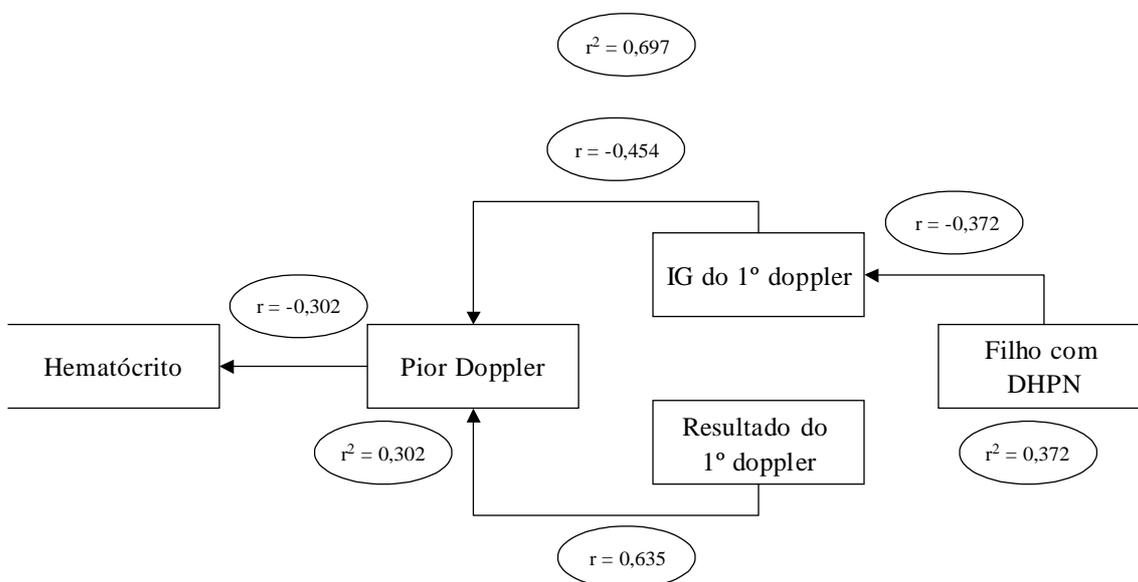


Figura 2 - Modelo ajustado para estimar as correlações que descrevem a trajetória da anemia dos recém-nascidos Rh positivo filhos de gestantes aloimunizadas Rh(D)

O histórico obstétrico de filhos com DHPN tem relação de 37% com o pré-natal. O resultado do primeiro doppler e a idade gestacional de realização deste primeiro doppler tem uma relação de cerca 70% com o pior resultado de doppler. A idade gestacional do 1º doppler isoladamente tem uma relação de

cerca de 45% com o pior resultado de doppler. O pior resultado do doppler tem uma relação de 30% do resultado do hematócrito.

Capítulo 8 – Discussão

Os resultados deste estudo corroboram achados de estudos anteriores no que diz respeito à população de gestantes atendidas no Instituto Fernandes Figueira.^{8, 17, 20} A idade materna, o conhecimento a respeito do Rh negativo e o percentual de mulheres que recebeu profilaxia em aborto ou parto anterior variou pouco entre os resultados de outros pesquisadores, embora o período estudado por Lobato¹⁷ por exemplo, abranja dez anos anteriores a este estudo. Esse achado aponta para o fato de que, apesar da profilaxia estar disponível no SUS e de secretarias de saúde, como a do Rio de Janeiro¹⁹ terem fluxo de distribuição da imunoglobulina anti-Rh(D) regulamentado, as falhas na profilaxia continuam ocorrendo, com pouca evidência de melhora nos últimos dez anos. Os autores apontam como possíveis causas a desinformação das mulheres, a prática clandestina dos abortos, e as falhas na assistência obstétrica^{8, 17, 20}.

A idade gestacional média de início no pré-natal do IFF foi de 26 semanas, sendo que 33% dos recém-nascidos que apresentaram anemia moderada a grave ao nascer chegaram depois da 34ª semana, o que inviabilizou qualquer tipo de intervenção terapêutica fetal. Sá, já havia encontrado resultado similar ao analisar as gestantes aloimunizadas entre 1995 e 2004.²⁰ O acesso ao pré-natal especializado mostra-se muito tardio e embora não tenhamos significância estatística na relação direta entre idade gestacional

de início do pré-natal no IFF e anemia ao nascimento, na análise de trajetória a idade gestacional se relaciona com o resultado do doppler que por sua vez é um preditor de anemia.¹⁶ Nessa mesma análise há uma relação de cerca de 70% dos fatores do pré-natal (IG do primeiro doppler, resultado do primeiro doppler e do pior resultado de doppler) com o desfecho do hematócrito. Isto indica a importância de um acompanhamento especializado que disponibilize recursos diagnósticos específicos e terapêuticos para a redução da morbimortalidade perinatal por Doença Hemolítica Rh.

Neste estudo, o resultado do doppler apresentou relação com o hematócrito do RN ao nascer de 30%, o que a princípio indica uma baixa correlação. Este resultado chamou atenção, já que na literatura ele é indicado como um bom preditor de anemia fetal moderada a grave.^{2, 16} Fatores que podem estar contribuindo para este resultado são a presença de um grande número de recém-nascidos não anêmicos ou com anemia leve neste estudo e a exclusão dos casos mais graves de DHPN no banco de dados originário do ensaio clínico.

O fator da história obstétrica que mostrou maior relevância no desfecho do hematócrito foi história de filhos acometidos por DHPN (fig1). Isto sugere a necessidade de maior atenção no pré-natal de baixo risco a este dado desfavorável, possibilitando uma referência mais precoce dessas gestantes. Aliás, o novo fluxograma do Ministério da Saúde deixa claro que o título do CI não é preditor do grau de anemia fetal e preconiza que gestações de pacientes já acometidas anteriormente devem ser acompanhadas com doppler já a partir de 18-20 semanas.⁵

Para um acompanhamento adequado da DHPN no pré-natal de alto risco, o ideal é que a gestante chegasse até 20 semanas de idade gestacional, período a partir do qual já é possível avaliação através do doppler e terapêutica com transfusão intrauterina quando necessário. No entanto, observamos que a maior parte das gestantes iniciou o pré-natal de alto risco a partir da 26ª semana, sendo que cerca de 18% chegaram já no final da gestação (35ª semana). O estudo mostrou também que a média e a mediana de idade gestacional de início do pré-natal de alto risco e de realização do primeiro doppler são muito próximas, o que mostra que, uma vez a gestante matriculada na instituição, o acompanhamento adequado é prontamente iniciado.

A idade gestacional média de nascimento foi de 36,4 semanas e a idade gestacional média dos recém-nascidos que foram submetidos à TIU foi de 34,2 semanas. A recomendação atual é que a última TIU seja realizada até a 34ª semana com parto programado para 2-3 semanas depois.^{4, 5} Esta medida favoreceria a maturação fetal, principalmente a pulmonar e a hepática.

Considerando que neste estudo os fetos mais graves (hidrópicos ou que necessitaram de exsanguineotransfusão ao nascer) foram excluídos, os resultados de hematócrito obtidos corroboram a classificação de gravidade da DHPN feita por Bowman que diz que 45-50% dos fetos têm anemia mínima e não necessita de tratamento. Nossos resultados evidenciaram que 67% dos recém-nascidos tinham Htc > 35%, sendo que desses 40% não estavam anêmicos ao nascer. Bowman estimou que 25-30% teriam anemia moderada e encontramos 32,6% dos RN¹⁵.

A média dos resultados de hematócrito ao nascimento dos fetos que foram submetidos à TIU foi de 34,3%, comparável a estudos anteriores de Van Kamp

em 2004²¹(31%) e de Lobato¹⁷ 2008 (35%). O hematócrito do cordão não é o único desfecho de gravidade da DHPN, pois a anemia pode ocorrer ainda meses após o nascimento³² e também é necessária a avaliação da bilirrubina. Entretanto, este parâmetro pode ser estudado como síntese da evolução intrauterina do feto afetado pela DHPN.

O modelo mostrou que o principal fator de impacto no hematócrito relacionado com a história obstétrica, é a presença de filhos com DHPN. Portanto, resultado da falha da profilaxia em mulheres Rh negativo. A baixa prevalência de transfusões sanguíneas sugere que na população estudada a principal causa de aloimunização tenha sido a hemorragia feto-materna ocorrida em abortos, gestações ou partos anteriores.

Considerações Finais

Muitas das associações esperadas não foram observadas como foi a princípio planejado. A ausência de associação pode, muito provavelmente, estar relacionada à fonte de dados utilizada, a qual teve origem de um ensaio clínico para avaliar a eficácia da imunoglobulina em recém-nascido com DHPN para reduzir a exsanguineotransfusão. O estudo original tinha entre os critérios de exclusão a hidropisia fetal e a realização de exsanguineotransfusão ao nascer, logo não constam no banco os dados dos recém-nascidos mais graves. Entretanto, mesmo com a limitação observada, foi possível identificar e quantificar a associação do histórico obstétrico e do pré-natal com o hematócrito, indicando a importância destes fatores para o controle da anemia

do recém-nascido. A inclusão dos recém-nascidos de maior risco, provavelmente deverá aumentar ainda mais a importância destes fatores.

O estudo mostrou que o encaminhamento tardio ao pré-natal especializado é um fator que pode interferir no resultado do hematócrito do recém-nascido com DHPN. Este aspecto está ligado também à qualidade da assistência pré-natal básica que deve realizar os exames de tipagem sanguínea, fator Rh e Coombs Indireto com maior agilidade e valorizar mais a história obstétrica, para que gestantes em risco para DHPN sejam rapidamente identificadas e encaminhadas a um centro de referência.

Cabe destacar a necessidade de realização de novos estudos para avaliar o acesso das gestantes aloimunizadas ao pré-natal e complementar os dados os obtidos neste trabalho.

Sendo a aloimunização materna um fato irreversível e considerando que a cada gestação há um agravo da doença, a medida mais eficaz para reduzir morbi-mortalidade perinatal é a profilaxia da aloimunização. A profilaxia adequada reduziria ainda, custos com atendimento de uma doença que antes de tudo, é evitável e tem prevenção disponível no Sistema Único de Saúde.

Referências Bibliográficas *

1. Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A Mailloux A et al. Follow-up of pregnancies with red-cell allo-immunisation: State-of-the art Gynecol Obstet Fertl. 2010, 38(3): 205-13.
2. Moise, Jr KJ .Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2008 Jul; 112(1): 164-176.
3. Brennand J, Cameron A. Fetal anaemia:diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008, 22(1):15-29.
4. Baiochi E, Nardoza LMM. Aloimunização. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31(6): 311-9
5. Ministério da Saúde. Manual técnico de gestação de alto risco. 5ª edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010. 95-98
6. Chilcott J et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative. Health Technol Assess 2003;7 (4): 1-48
7. Lobato G, Soncini CS. RhD prophylaxis failure in Rio de Janeiro, Brazil - Int. j. gynaecol. obstet vol 100, Issue 3, Pages 276-277 (March 2008)
8. Assumpção AMB. Relatos de Gestantes Aloimunizadas: Uma reflexão sobre contextos de vida e risco à saúde reprodutiva – Dissertação apresentada à Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira /FIOCRUZ como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, 2006.
9. Baiochi E, Camano L, SASS N, Colas OR. – Frequências dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e RHD em puérperas e seus recém-nascidos - Rev Assoc Med Bras 2007; 53(1): 44-6
10. Amorim L, Ximenes GV, Susana TC, Mello SM, Castilho SL, Lopes MED. Reasons for anti-D alloimmunization in Brazilian blood donors – Transfusion, 2003, 43:96A

* As referências seguem as normas propostas pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher/IFF/FIOCRUZ.

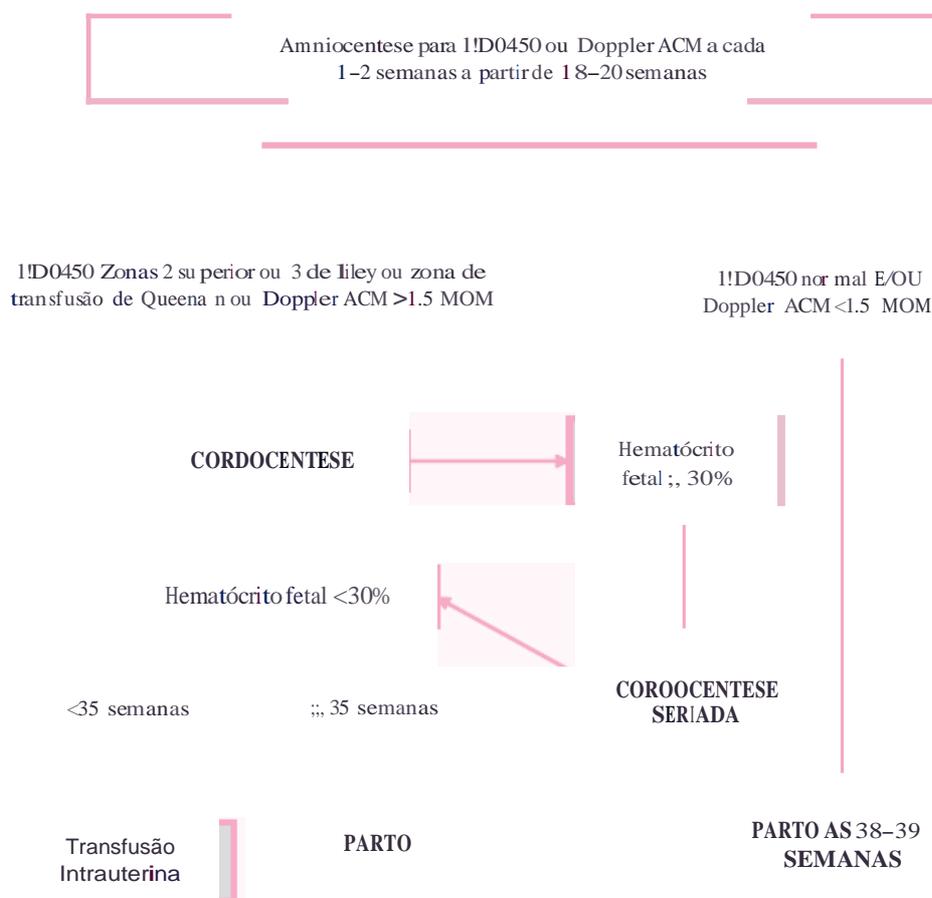
11. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, issue 2. Art .No: CD000021. DOI: 10.1002/14651858.CD000021.
12. Lee D, Contreras M, Robson SC, Rodeck CH, Whittle MJ. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. *Transf med* 1999; 9, 93-97.
13. Santos MCP. Uso da imunoglobulina humana em recém-nascidos com anemia hemolítica por aloimunização Rh (D): ensaio clínico duplo cego randomizado. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher , Instituto Fernandes Figueira , Fundação Oswaldo Cruz , 2009.
14. Nicolaidis K.H. et al Fetal Haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *The Lancet* 1988 14, 1073—1075
15. Bowman J. The management of Hemolytic Disease in the fetus and Newborn. In: *Semin Perinatol*, 1997, v. 21 (1): p. 39-4
16. Mari G, Deter MD, Carpenter RL, Rahm F, Zimmerman R, Moise KJ Jr et al. Noninvasive Diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* .2000; 342(1):9-14.
17. Lobato G, Soncini CS. Resultados Perinatales en Gestaciones isoimmunizadas por el anticuerpo anti-Rh(D), sometidas a transfusión fetal intrauterina en Rio de Janeiro ,Brasil, una serie de casos entre 1996 y 2006. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia*, 2009, vol 60 (1) 68-74.
18. Hemolytic Disease of Newborn Wagle, SMBBS
<http://emedicine.medscape.com/article/97439-overview#a0199> acessado em outubro de 2011
19. Resolução nº 2590. Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro Institui o Programa de Profilaxia da Aloimunização Rh(D) e define o protocolo de utilização e o fluxo de distribuição da Imunoglobulina Anti-Rh(D). *Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro* 2004; 17 de novembro.
20. Sá CAM. Doença hemolítica perinatal pelo fator Rh: experiência de 10 anos do Instituto Fernandes Figueira [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira , Fundação Oswaldo Cruz, 2006.

21. Van Kamp IL, Klumper FJCM, Meermam RH, Oepkes D, Scherjon AS, Kanhai HHH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(8):731-737.
22. Melanie S, Kennedy, MD, Krugh D. Hemolytic Disease of Newborn and Fetus. In: Harmening DM. *Modern Blood Banking and Transfusion Practices*. Philadelphia: F.A.Davis Company; 2005, p 383-395.
23. Moise , Jr KJ .Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 600-611.
24. Lobato G, Soncini CS. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 245-248.
25. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic Disease of the fetus and the newborn In: *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1997. p. 390-423
26. Shapiro S.M. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin. Fetal neonatal med.*2010, 15, 157-163.
27. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad Az, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky and Copel , JA – Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization – *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995, 400-405.
28. Nicolaidis K.H., Rodeck C.H., Millar D.S. Mibashan R.S. Fetal Haematology in rhesus isoimmunisation. *BMJ* 1985 190, 661-663.
29. Gobalakichenanae P, Lardennois C, Galène-Gomez S, Brossard V, Marpeau L, Verspyck E et al . Perinatal management and neurological outcome of newborns hospitalized with Rhesus hemolytic disease. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; Oct 36(10):984-90
30. Fanaroff A.A. Martin R.J. *Neonatal – Perinatal Medicine Diseases of the fetus and infant fifth edition*; Mobby Year book , Inc1; 1992 vol2 cap 40
31. Hartrey R., *Transfusion Guidelines in children: I . Anaesthesia & intensive care medicine* 2011 13:1, 20-23
32. Pessler F, Hart D. Hyporegenerative anemia associated with Rh hemolytic disease: treatment failure of recombinant erythropoetin. 2002 *J Pediatr Hematol Oncol*. 24(8):689-93

33. Rath M.E.A. , Smits-Wintjens V.E.H.J. , Lindenburg I., Brand A., Oepkes D. ,Walther F.J. , Lopriore E. Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions. Vox Sanguinis 2010, 1-6
34. Aher S., Malwatkar K., Kadam S. Neonatal anemia. Semin. fetal neonatal med.2008 13, 239-247.
35. Sá CAM, Santos MCP, Carvalho M, Moreira MEL. Eventos adversos relacionados a exsanguineotransfusão na Doença hemolítica perinatal:10 anos de experiência. Rev. Paul. Pediatr, 2009
36. Cohen, Jacob, et al. Applied Multiple Regression - Correlation Analysis for the Behavioral Sciences ; 2002
37. Pilati R, Laros J.A. Modelos de equações estruturais em psicologia: conceitos e aplicações Psic.: Teor. e Pesq. v.23 n.2 p 205-16 Brasília , 2007

Anexo1. Fluxogramas do Manual Técnico para Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde 2010

Fluxograma de seguimento de isoimunização RH com antecedente de acometimento

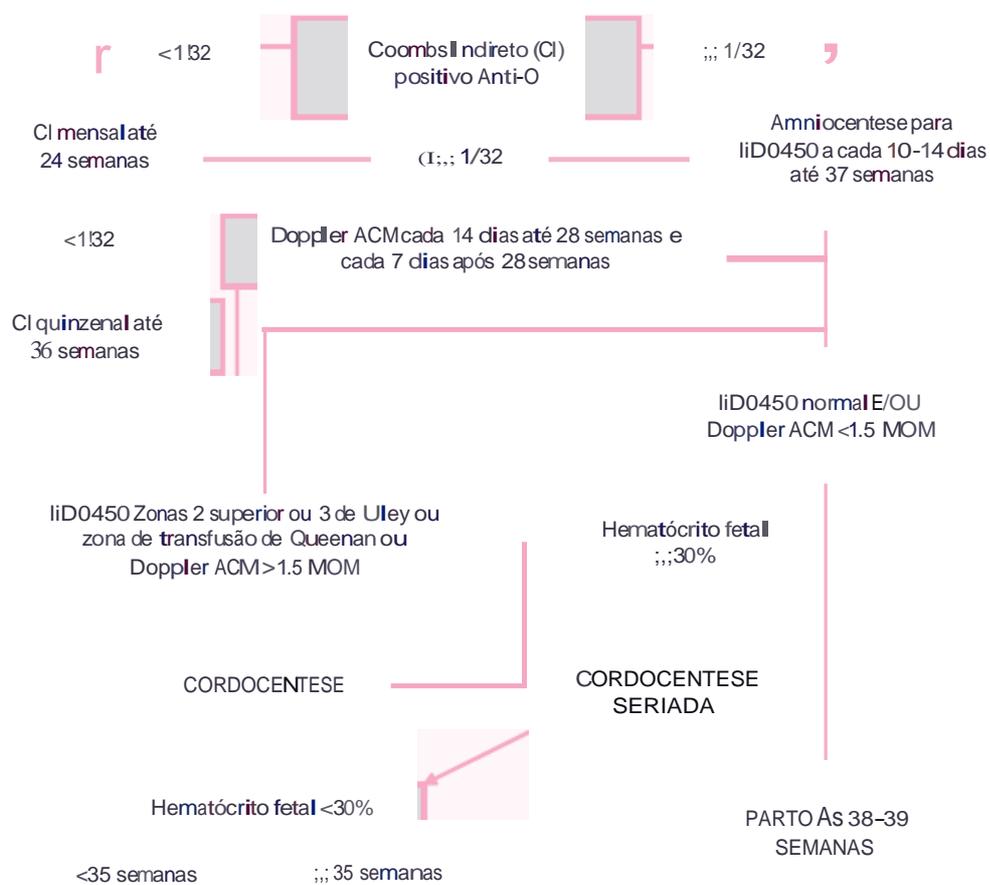


MOM = Múltiplos da mediana

ACM = Artéria cerebral média fetal

ACOMETIMENTO = história de perda perinatal associada à doença hemolítica do recém-nascido, antecedente de transfusão intrauterina ou de exsanguíneo transfusão neonatal. O título de CI não é preditivo do grau de anemia fetal. Observação: se o método de vigilância fetal escolhido for o Doppler da ACM, pelo menos uma amniocentese deve ser realizada ao redor de 35 semanas para a RhD0450, e, a partir de 37 semanas, para avaliar a maturidade fetal.

Fluxograma de seguimento de isoimunização RH com primeira gestação afetada



Transfusão Intrauterina

PARTO

ACM = Anémia cerebral média fetal

MOM = Múltiplos da mediana

Observação: se o método de vigilância fetal escolhido for o Doppler da ACM, pelo menos uma amniocentese deve ser realizada ao redor de 35 semanas para a IgG0450, e, a partir de 37 semanas, para avaliar a maturidade fetal.

Fonte: Modificado de Moise, 2002.