



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL: FATORES DE RISCO E
ABORDAGEM TEREPÊUTICA**

Valeria Seidl

**Rio de Janeiro
Agosto de 2013**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL: FATORES DE RISCO E
ABORDAGEM TEREPÊUTICA**

Valeria Seidl

**Rio de Janeiro
Agosto de 2013**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL: FATORES DE RISCO E ABORDAGEM TEREPÊUTICA

Valeria Seidl

Tese apresentada à Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Dr.^a Maria Elisabeth Lopes Moreira
Co-orientador: Dr. Luiz Guilherme Pessoa da Silva

**Rio de Janeiro
Agosto de 2013**

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

S458d Seidl, Valeria
Doença hemolítica perinatal: fatores de risco e abordagem terapêutica. /
Valeria Seidl. Rio de Janeiro, 2013.
60f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Nacional
da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira,
Rio de Janeiro, RJ, 2013.

Orientadora: Dra Maria Elisabeth Lopes Moreira
Co-orientador: Dr Luiz Guilherme Pessoa da Silva

Bibliografia: f. 56-60

1. Eritroblastose Fetal. 2. Aloimunização Rh. 3. Fatores de risco. 4.
Doença hemolítica perinatal. 5. Transfusão intrauterina. 6. Exsanguíneo
transfusão. I. Título.

CDD 22.ed. 618.3261

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Oscar e meus filhos Henrique e Rafael, que foram compreensivos nos momentos de ausência e são a força vital que impulsiona minha vida e norteia minhas ambições.

Aos meus pais Valeria e Peter, pelo amor e dedicação, que me permitiram sonhar e conquistar.

À minha orientadora Dra Maria Elisabeth Lopes Moreira pela confiança e o estímulo.

Ao Dr Luiz Guilherme Pessoa da Silva pela orientação na vida acadêmica.

À Dra. Cynthia Amaral Moura Sá pela generosa parceria.

Ao Dr. Fernando Maia Peixoto Filho pelo apoio e colaboração.

À colega Ana Carolina Carioca da Costa pelo trabalho árduo e paciência no trabalho estatístico.

A toda a equipe da Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher pelo apoio nas várias etapas deste caminho.

RESUMO

Objetivo: Identificar fatores de risco associados à necessidade de exsanguíneotransfusão (EXT) em gestações acometidas por doença hemolítica perinatal (DHPN) e avaliar a influência da terapêutica aplicada.

Métodos: Foi realizado estudo de coorte e analisados 124 casos referentes a nascimentos de crianças com DHPN no período de abril de 2006 a junho de 2009, cujo parto ocorreu no Instituto Fernandes Figueira. Dados da história materna, pré-natal, parto e recém-nascido foram avaliados quanto a sua relação com a necessidade de transfusão intrauterina (TIU) e com o desfecho grave da doença, definido por EXT.

Resultados: Paridade (RR:1,22; IC:1,00-1,49), história de filhos com doença (RR:3,21; IC:1,27-7,99) e hidropisia fetal (RR:1,86; IC:1,11-3,11) são fatores de risco importantes para a necessidade de TIU. Realização de TIU (RR:1,82; IC:1,12-2,97), parto normal (RR:0,53; IC:0,30-0,93), icterícia (RR:2,31; IC: 1,46-3,68), nível de hematócrito ao nascimento (RR:0,95; IC:0,93-0,98), bilirrubina total máxima durante a internação (RR:1,23; IC:1,16-1,31), tempo de fototerapia (RR:0,90; IC:0,85-0,95) e tempo total de internação (RR:0,97; IC:0,95-0,99), são variáveis que estabelecem relação independente e estatisticamente significativa com o desfecho de gravidade. A necessidade de EXT após TIU difere entre fetos menos graves (RR: 1,29; IC:0,94-1,77) e mais graves (RR: 1,61; IC:1,11-2,34).

Conclusão: A identificação de fatores de risco é possível e importante para o cuidado do recém-nascido no período neonatal precoce acometido por DHPN. O impacto da terapêutica no desfecho neonatal varia de acordo com a gravidade no momento do diagnóstico.

Palavras-chave: Aloimunização Rh, fatores de risco, doença hemolítica perinatal, transfusão intrauterina, exsanguíneotransfusão.

ABSTRACT

Objective: To identify the major risk factors related to exchange transfusion (EXT) in pregnancies afflicted with hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) and to evaluate the influence of applied therapy.

Methods: A cohort study of 124 infants born with HDFN between April 2006 and June 2009 at the Fernandes Figueira National Institute. Data on maternal history, prenatal care, delivery and neonatal parameters were subjected to analysis to determine their relationship with the need for intrauterine transfusion (IUT) during prenatal care and severe disease outcome, represented by EXT.

Results: Parity (RR:1,22; CI:1,00-1,49), obstetric history related to HDFN (RR:3,21; CI:1,27-7,99) and hydrops fetalis (RR:1,86; CI:1,11-3,11) are important risk factors related with the need for IUT. The need for IUT (RR:1,82; CI:1,12-2,97), vaginal delivery (RR:0,53; CI:0,30-0,93), jaundice (RR:2,31; CI:1,46-3,68), hematocrit level at birth (RR:0,95; CI:0,93-0,98), peak serum bilirubin levels during hospitalization (RR:1,23; CI:1,16-1,31), duration of phototherapy (RR:0,90; CI:0,85-0,95) and total duration of hospital stay (RR:0,97; CI:0,95-0,99) were the variables found to establish an independent and statistically significant relationship with severe outcome. The need for EXT after IUT was different between fetus with less severe disease (RR: 1,29; CI:0,94-1,77) and more severe disease (RR: 1,61; CI:1,11-2,34).

Conclusion: To identify risk factors is possible and important in early neonatal assistance of newborn afflicted with HDFN. The impact of therapy on the neonatal outcome depends on severity of the disease at the moment of diagnosis.

Keywords: Rh alloimmunization, risk factors, hemolytic disease of the fetus and newborn, exchange transfusion.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	Artéria Cerebral Média
BTmax	Bilirrubina Total Máxima
DHPN	Doença Hemolítica Perinatal
EXT	Exsanguíneotransfusão
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FOTO	Fototerapia
Ht	Hematócrito
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IG	Idade Gestacional
MoM	Múltiplos da Mediana
PN	Pré-Natal
PVS	Pico de Velocidade Sistólica
Rh	Rhesus
RN	Recém-nascido
RR	Risco relativo
SUS	Sistema Único de Saúde
TIU	Transfusão intrauterina
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de tratamento intensivo

SUMÁRIO

Ficha catalográfica.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Lista de abreviaturas e siglas.....	vi
Capítulo 1- Introdução.....	8
Capítulo 2- Justificativa.....	12
Capítulo 3- Objetivos.....	16
3.1 Objetivo geral.....	16
3.2 Objetivos específicos.....	16
Capítulo 4- Metodologia e Resultados.....	16
Capítulo 5- Artigos	17
5.1 Fatores de risco relacionados a desfecho grave na doença hemolítica perinatal.....	17
5.2 Influência do manejo perinatal no desfecho de recém-nascidos de mulheres aloimunizadas.....	36
Capítulo 6- Considerações finais.....	54
Referências Bibliográficas.....	56
Anexo - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	60

1-INTRODUÇÃO

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) é um tipo de anemia hemolítica causada por incompatibilidade sanguínea materno-fetal, resultado da agressão provocada pelos anticorpos maternos contra antígenos das hemácias do concepto. O feto representa organismo estranho ao sistema imunológico materno, e apesar disso não é rejeitado (Mollison, 2005). A tolerância imunológica materna é condição necessária à manutenção da gravidez. Ela confere proteção contra a resposta aloimune materna a antígenos paternos presentes no feto, sendo o sítio primordialmente envolvido na regulação desta tolerância a placenta (Kumpel, 2011). Quando uma mãe Rh-D negativo gesta um feto Rh-D positivo, através de graus variados de hemorragias fetomaternas ocorrendo durante a gestação, observamos o gatilho imunológico e a deflagração da doença. Este evento geralmente ocorre em circunstâncias em que o volume das trocas fetomaternas é muito grande como no caso do parto, quando os linfócitos B maternos reconhecem os antígenos Rh-D do feto desencadeando a resposta imune materna (Moise, 2008). Sendo assim a transferência materno-fetal de IgG através da placenta que visa conferir imunidade passiva para o feto, no caso da DHPN, é uma trágica consequência de um evento fisiológico. Sabe-se que as formas clínicas da DHPN decorrem da intensidade da destruição e capacidade de produção de eritrócitos, sendo que este processo pode depender em grande parte da concentração da IgG anti-D e das suas subclasses envolvidas (Lambin, 2002).

O processo de hemólise fetal pode levar ao aumento do fígado e do baço. Na medida em que o fígado aumenta, suas funções se deterioram, ocorre hipertensão porta que leva à ascite e a lesão hepatocelular causando

hipoproteinemia. Nas manifestações clínicas mais graves ocorre insuficiência cardíaca congestiva, contribuindo para o retardo do crescimento intrauterino e hidropisia, o que pode resultar em morte fetal (Luban 1993; Bowman, 1997).

Durante a vida intrauterina, a bilirrubina, formada como resultado da hemólise é eliminada parcialmente pela placenta materna. Após o parto, o recém-nascido (RN) depende dos seus próprios mecanismos hepáticos para processar o metabolismo da bilirrubina (Luban, 1993). A bilirrubina livre, não conjugada, pode ultrapassar a barreira encefálica e se depositar nas células cerebrais, na ganglia basal, e em outras regiões, causando desde manifestações precoces, ligeiras e reversíveis (letargia e alteração do tônus muscular) até as manifestações graves como opistótono, convulsões e morte. As sequelas crônicas da toxicidade da bilirrubina são conhecidas como kernicterus (Luban, 1993).

A DHPN como causa de mortalidade perinatal e de sequelas em longo prazo apresentou grande mudança, em função da introdução da imunoglobulina anti-D antenatal e dos virtuosos avanços na assistência perinatal (Eder, 2006; Moise 2012). Observou-se rápido e significativo decréscimo de suas taxas com as medidas profiláticas, e atualmente sua incidência vem se mantendo constante devido a outros fatores. Entre eles a falha da administração da imunoprofilaxia (ausente, insuficiente ou inoportuna), falha no reconhecimento das situações clínicas de hemorragia materno-fetal, transfusão sanguínea incompatível e sensibilização espontânea (Geaghan, 2011; Bolton-Maggs, 2013).

Atualmente os esforços para diminuir o impacto da doença envolvem além da imunoprofilaxia oportuna e abrangente o diagnóstico e manejo adequado das gestações acometidas. O rastreio de gestantes Rh-D negativo para pesquisa da presença de anticorpos anti-Rh (D), através do teste de Coombs Indireto, durante o acompanhamento pré-natal (PN), é procedimento amplamente adotado na maioria dos países desenvolvidos e em escala crescente nos países em desenvolvimento (Moise, 2008).

Atualmente técnicas sofisticadas têm sido empregadas na tentativa de durante a gestação inicial estabelecer a tipagem sanguínea do feto quando o pai é heterozigoto para D. A mais promissora é a identificação do DNA fetal na circulação materna, que permite o diagnóstico a partir de 38 dias de instalada a gestação. Esta técnica tem por finalidade racionalizar o acompanhamento das gestantes Rh negativo no sentido de evitar a referência desnecessária para centros de alta complexidade ou a administração da imunoglobulina para mães de fetos Rh-D negativo (Moise, 2012).

O grande desafio está em uma vez feito o diagnóstico identificar quais pacientes apresentam risco para desenvolvimento de doença grave a fim de encaminhá-las o mais rapidamente possível para centros de referência. Nestas unidades é possível acompanhar a evolução da anemia fetal através da análise da doplervelocimetria do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM) (Pretlove, 2009). Assim como o acompanhamento adequado permite identificar o momento oportuno para início da terapêutica.

Fetos imaturos com anemia moderada ou grave têm indicação de receber transfusão intrauterina (TIU), no sentido de controlar a anemia e evitar

quadros mais graves e de pior prognóstico como a hidropisia (Van Kampe, 2004). O grande avanço das técnicas de tratamento aplicadas aos fetos com DHPN, significaram um importante aumento na sobrevida desta doença. Entretanto mesmo crianças submetidas à TIU ainda necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI) no que diz respeito à necessidade de fototerapia (FOTO), exsanguíneotransfusão (EXT) e transfusões no período neonatal (De Bouer, 2008; Smits-Wintjens, 2008). O prognóstico tardio destas crianças pode ser gravemente comprometido por graus variados de paralisia cerebral ou déficit no desenvolvimento (Harper, 2006; Lindenburg, 2012).

A identificação de fatores de risco durante o acompanhamento PN pode representar ferramenta diagnóstica importante no fluxo de atendimento das gestantes aloimunizadas na rede de atenção básica a fim de garantir sua referência em momento oportuno para monitorar a evolução da anemia fetal, permitindo a instituição de terapêutica adequada para melhorar o prognóstico do RN.

Lobato (2008), estudando fatores de risco relacionados à gravidade da doença, estabeleceu a importância da história materna para estimar a necessidade de cuidados de terapia intensiva no RN. Outros autores buscaram no estudo da imunologia materna, com a identificação da titulação de IgG anti-D e suas subclasses, indicadores de evolução desfavorável da doença (Araújo, 2003; Dubarry, 1993; Lambin, 2002). Enquanto atualmente a maior produção de estudos na área recai sobre a avaliação de parâmetros biofísicos da anemia fetal através da ultrassonografia em tempo real associada à doplervelocimetria (Baiochi, 2009; Pretlove, 2009).

Logo estudos que possam agregar dados quanto aos fatores de risco relacionados com a gravidade da evolução da DHPN assim como avaliar o desfecho neonatal dos casos tratados em nossa unidade, podem representar valiosa informação para traçar metas de melhoria na assistência prestada a esta população. Baseada nesta premissa esta tese busca identificar fatores materno-obstétricos capazes de estimar a gravidade do desfecho do RN acometido e avaliar o impacto da terapêutica proposta.

2- JUSTIFICATIVA

A DHPN hoje é considerada uma doença de baixa incidência em países desenvolvidos com taxas que variam de 1-6/1000 (Moise, 2008). No Brasil apesar da queda no número de casos, ainda observamos taxas muito variáveis quanto às estimativas de incidência da doença (Baiochi, 2009).

O Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde cita que cerca de 10% das gesta es tem incompatibilidade RhD materno-fetal e, entre estas, 5% apresentam aloimuniza o (Ministério da Saúde, 2000). Esta frequência está mais bem relacionada   popula o caucasóide, onde de 15 a 17% das mulheres são Rh negativo. Neste grupo, 83% dos maridos são Rh positivo, 35% são DD e 48% Dd. Logo, o cáculo para a avalia o da probabilidade de ocorrer um parto incompatível sendo a mãe Rh negativo e o RN Rh positivo   em torno de 10 % (Pessoa dos Santos, 2009).

A presença do antígeno Rh D na popula o brasileira   muito variável, devido   miscigena o. Estudos em doadores de sangue em São Paulo apresentaram uma positividade entre 87,5% e 91,8% para o antígeno RhD (Novaretti, 2000) e de 90.2% entre doadores no Rio de Janeiro (Amorim, 2003).

Baiochi e colaboradores estudando os fenótipos de puérperas e neonatos em duas maternidades em São Paulo encontraram uma prevalência de 10% de gestantes que apresentavam Rh negativo e, entre estas, 7,04% tiveram filhos Rh positivo (Baiochi, 2007). A frequência de gestantes aloimunizadas em São Paulo, já havia sido estudada por Cunha evidenciando taxas de 8,2% (Cunha, 1982). Esta realidade pode refletir o fato da cobertura vacinal não corresponder ao desejável, mesmo quando se observa indicação precisa para o seu uso, devido ao alto custo da imunoglobulina anti-Rh (Baiochi, 2009).

A falta de dados epidemiológicos precisos quanto às verdadeiras taxas da incidência da doença no país representa um grande problema para a formulação de políticas públicas que garantam a prevenção e o atendimento satisfatórios. Segundo alguns autores os dados oficiais são precários devido às características intrínsecas do Sistema, que se baseia em informações das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) (Bittencourt, 2006; Lobato, 2008).

A posição do Ministério da Saúde quanto à DHPN, define a doença como causa de morte evitável em menores de cinco anos (Malta, 2007). Logo sua evitabilidade é dependente de tecnologia disponível no Brasil, de tecnologia acessível pela maior parte da população brasileira e de tecnologia ofertada pelo SUS. Neste caso sua incidência é reduzível através de ações de imunoprevenção e/ou por adequada atenção à mulher e ao RN no ciclo gravídico puerperal.

No contexto das mortes evitáveis pode ser considerado um indicador de saúde sensível à qualidade da atenção à saúde prestada pelo SUS. Por sua

vez a avaliação dos resultados das práticas aplicadas no manejo desta condição, pode levar a mudanças importantes, com medidas de impacto para melhoria da qualidade dessa atenção.

A secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, em 2003, definiu um programa de profilaxia da aloimunização Rh junto com o IFF (Instituto Fernandes Figueira), estabelecendo o protocolo de utilização e o fluxo de distribuição da imunoglobulina anti-Rh. Neste consta que todas as pacientes Rh negativo mesmo não tendo tido o parto em instituição pública, deveriam receber a profilaxia.

Atualmente o IFF é a referência estadual para o acompanhamento PN de pacientes Rh negativo. Destas pacientes que são referenciadas ao nosso serviço em torno de 50 pacientes/ano já apresentam aloimunização Rh. Em torno de 25% destas gestantes ou seus conceptos sofrerão algum tipo de intervenção invasiva sob a forma de TIU ou EXT. Sendo que aproximadamente 90% dos RN terão sua alta retardada devido à necessidade de FOTO, ou ainda terão que retornar para novas transfusões no período neonatal (Sá, 2009). A taxa de mortalidade perinatal antes da disponibilidade de qualquer intervenção era de 50%. A introdução da EXT diminuiu esta taxa para 25% e a antecipação do parto para a 34^a semana de gestação contribuiu para a diminuição para 16% (Wagle, 2008).

Logo, mesmo quando utilizada toda tecnologia disponível para o acompanhamento destas gestações evitando o óbito fetal, a morbidade associada à doença implica em terapias agressivas a saúde, com grande risco de sequelas e alto custo. Ou seja, apesar dos recursos disponíveis, ainda

observamos um grande impacto no prognóstico desfavorável do desfecho neonatal.

Este estudo se propôs a analisar a importância dos fatores de risco materno-obstétricos relacionados ao prognóstico do RN isoimunizado a fim de estabelecer os mais fortemente implicados com a gravidade do desfecho. Assim como identificar possíveis associações entre as características imunológicas das gestantes no que diz respeito às principais subclasses de IgG anti-D, o acompanhamento por ultrassonografia (USG) da anemia fetal e a necessidade de TIU durante o acompanhamento. Essa análise se justifica pela necessidade de desenvolver novas estratégias de acompanhamento diante da doença instalada. Cabe ressaltar que o acompanhamento PN adequado deve ser instrumento de redução da mortalidade e sequelas em longo prazo.

Para tanto a identificação precoce de fatores de risco que indiquem uma evolução desfavorável da doença, estabelece a possibilidade de intervenção por meio da propedêutica fetal invasiva e/ou recursos de atendimento neonatal especializado, podendo conferir uma mudança no seu desfecho.

3- OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Identificar fatores materno-obstétricos capazes de estimar a gravidade do desfecho do RN acometido e avaliar a influência da terapêutica proposta.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a influência dos fatores maternos no desfecho neonatal;
- Analisar a influência dos fatores relativos ao acompanhamento PN;
- Descrever o papel do Doppler de Artéria Cerebral Média (ACM) no acompanhamento PN;
- Descrever a influência do tratamento da anemia fetal através da TIU na gravidade do RN;

4- METODOLOGIA E RESULTADOS

A metodologia e os resultados serão apresentados no corpo dos dois artigos apresentados a seguir. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IFF / FIOCRUZ, tendo sido respeitadas as normas vigentes para a pesquisa em seres humanos, segundo resolução do Ministério da Saúde nº 196/96.

5- ARTIGOS

5.1- FATORES DE RISCO RELACIONADOS A DESFECHO GRAVE NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

AUTORES: Valeria Seidl ¹

Cyntia Amaral Moura Sá ¹

Ana Carolina Carioca da Costa ¹

Fernando Maia Peixoto Filho¹

Maria Elisabeth Lopes Moreira ¹

1. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)

Autor para correspondência:

Valeria Seidl

Endereço para correspondência – Estrada dos Bandeirantes 28.600 casa 23.
Rio de Janeiro-RJ. CEP: 22785-092. CEL: (21) 9415-8694. E-mail:
valseidl@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Determinar os principais fatores de risco associados à realização de exsanguíneotransfusão em gestações acometidas por doença hemolítica perinatal.

Métodos: Foi realizado estudo de coorte e analisados 124 casos referentes a nascimentos de crianças com doença hemolítica perinatal no período de abril de 2006 a junho de 2009, cujo parto ocorreu no Instituto Fernandes Figueira. Os dados relativos à história materna, acompanhamento pré-natal, parto e recém-nascido foram submetidos à análise univariada quanto a sua relação com o desfecho grave da doença representado por necessidade de exsanguíneotransfusão, sendo as variáveis significativas submetidas à análise multivariada.

Resultados: Observamos a necessidade de transfusão intrauterina (RR:1,82; IC:1,12-2,97), parto normal (RR:0,53; IC:0,30-0,93), diagnóstico de icterícia (RR:2,31; IC: 1,46-3,68), nível de hematócrito ao nascimento (RR:0,95; IC:0,93-0,98), taxas de bilirrubina total máxima durante a internação (RR:1,23; IC:1,16-1,31), tempo de fototerapia (RR:0,90; IC:0,85-0,95) e tempo total de internação (RR:0,97; IC:0,95-0,99), como variáveis que estabelecem relação independente e estatisticamente significativa com o desfecho de gravidade.

Conclusão: A identificação de fatores de risco para a realização de exsanguíneotransfusão é possível e importante para o cuidado do recém-nascido no período neonatal precoce.

Palavras-chave: Aloimunização Rh, fatores de risco, doença hemolítica perinatal, exsanguíneotransfusão.

INTRODUÇÃO

A doença hemolítica perinatal é uma condição em que o tempo de vida das hemácias do feto está reduzido pela ação de anticorpos específicos produzidos pela mãe que atravessam a placenta causando anemia no concepto [1]. A prevalência da doença nos Estados Unidos no último levantamento realizado em 2003 era de 6,8/1000 nascimentos [1]. No Brasil os dados oficiais são precários devido às características do Sistema de Informações Hospitalares, levando à subnotificação [2]. Dados calculados a partir da frequência dos grupos sanguíneos, e incompatibilidades ABO e Rh, sugerem 10% de gestantes Rh-D negativo, das quais 70% geram conceptos Rh-D positivo [3].

A evolução da doença sofreu grande mudança após implantação de protocolos que preconizam o uso da imunoprofilaxia anti-D antenatal por volta da 28ª semana de gestação e até 72 horas pós-parto [4]. Atualmente as taxas de incidência vêm se mantendo constantes devido a outros fatores. Entre eles a falha de administração da imunoprofilaxia (ausente, insuficiente ou inoportuna), falha no reconhecimento das situações clínicas de hemorragia materno-fetal, transfusão sanguínea incompatível e sensibilização espontânea [5]. Nos países em desenvolvimento em que os programas de imunização materna ainda são falhos ou pouco abrangentes a natimortalidade ainda ocorre em 14% das gestações acometidas, enquanto 50% dos fetos que sobrevivem não resistem ao período neonatal ou ainda desenvolvem lesão cerebral [6].

O acompanhamento pré-natal adequado implica em rastreio das gestantes Rh-D negativo, identificando precocemente as que apresentam risco para desenvolvimento da doença hemolítica perinatal e aplicando profilaxia

adequada nas não sensibilizadas [7]. O encaminhamento precoce das gestantes aloimunizadas para centros de referência permite o adequado manejo dos fetos acometidos através do controle ultrassonográfico da evolução da anemia fetal. Possibilitando o acesso às técnicas de tratamento intrauterino, através da instituição de transfusões intrauterinas seriadas para tratamento da anemia fetal [8]. O manejo do recém-nascido (RN) com doença hemolítica perinatal pode implicar numa série de abordagens complexas como internação em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal, necessidade de fototerapia, reserva de sangue Rh-D negativo de difícil obtenção, além de expertise para realização de exsanguíneotransfusão (EXT), caso necessária [9]. Esses cuidados são necessários no intuito de controlar a anemia e evitar casos de impregnação por bilirrubina nos RN e conseqüentemente um prognóstico ruim a curto e longo prazo [1]

Sendo assim a identificação de fatores de risco nas gestantes para um pior prognóstico da doença no RN pode permitir a abordagem precoce das principais complicações da doença que se instalam no período neonatal. O estudo se propôs a avaliar quais fatores relativos à história materna, ao acompanhamento pré-natal, ao parto e ao cuidado do RN, estão mais fortemente relacionados à necessidade de EXT após o nascimento.

MÉTODOS

Foi realizado estudo de coorte com os nascimentos ocorridos entre abril de 2006 e junho de 2009, envolvendo RN com doença hemolítica por incompatibilidade Rh-D no Instituto Fernandes Figueira. Esta unidade é o centro de referência para o tratamento de gestantes aloimunizadas no Rio de

Janeiro, o acesso ao pré-natal pode ocorrer em qualquer idade gestacional, os partos são realizados no próprio instituto, sendo as crianças acompanhadas por ambulatório especializado no primeiro ano de vida. Foram incluídos dados de gestantes e RN que participaram de ensaio clínico realizado no mesmo período [10]. Foram excluídos do estudo casos de pacientes com malformação fetal e hidropisia por outras causas que não aloimunização anti-D. As informações referentes às variáveis de interesse das mulheres selecionadas, assim como as informações do parto e do RN, foram obtidas a partir dos registros do prontuário médico e da base de dados do ensaio clínico. As variáveis contempladas no estudo foram divididas em quatro grupos. Relativas à história materna; idade materna, paridade, tipagem sanguínea (ABO, fator Rh, fenótipo), antecedentes obstétricos relacionados à doença hemolítica perinatal (feto natimorto ou neomorto, hidropisia, transfusão intrauterina, EXT), transfusão materna, uso de drogas, se foi submetida à imunoprofilaxia em gestação anterior, se sabia que era Rh-D negativa e se sabia que essa condição poderia fazer mal ao seu filho. Relativas ao acompanhamento pré-natal foram; momento de início do pré-natal (meses), idade gestacional de início do acompanhamento no IFF (semanas), tipagem sanguínea do pai (ABO, fator Rh, fenótipo), mesmo pai de gestações anteriores, titulação de Coombs indireto da mãe, tipo de imunoglobulina presente no soro materno no momento do parto (titulação das IgG e suas subclasses 1 e 3, através do uso do cartões DAT IgG-Dilution e DAT IgG1/IgG3 DiaMed®), diagnóstico de hidropisia fetal por ultrassonografia (ascite, associada ou não a derrames cavitários e edema subcutâneo), se fez acompanhamento da anemia fetal com doplervelocimetria do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM)

estabelecendo a idade gestacional e a medida da primeira e da última avaliação fetal, necessidade de transfusão intrauterina (quantas), idade gestacional e valores de hematócrito e hemoglobina da primeira e da última transfusões, assim como volume transfundido, ocorrência de complicações e local de punção. Relativas ao parto foram; tipo de parto (normal ou cesariana), complicações no parto, índice de Apgar no 5º minuto, sofrimento fetal, uso de oxigênio na sala de parto, instalação de manobras ventilatórias e necessidade de manobras de reanimação. E relativas ao RN foram; idade gestacional no parto (método de Ballard), sexo, peso ao nascimento, tipagem sanguínea (ABO, fator Rh, fenótipo), teste de Coombs direto, anemia, insuficiência cardíaca congestiva, intercorrências, icterícia, hematócrito ao nascimento, hematócrito de 24 e 40 horas após o nascimento, bilirrubina total de cordão, bilirrubina total de 6, 12, e 40 horas após o nascimento, nível de bilirrubina total máxima na internação, contagem de plaquetas, tipo de fototerapia, tempo de fototerapia, necessidade de transfusão pós-natal (quantas), tempo total de internação (dias) e tempo de negatização do Coombs direto (dias).

Para fins de análise estatística inicialmente, realizou-se uma análise exploratória, visando avaliar a consistência dos dados e a distribuição das variáveis de interesse. Com o intuito de determinar fatores associados à incidência de EXT foram empregados modelos de regressão Poisson com variância robusta. Os fatores associados à incidência do desfecho foram avaliados em grupos de acordo com a natureza das variáveis independentes em questão. Os grupos de análise foram assim divididos; variáveis relacionadas à história materna, ao acompanhamento pré-natal, ao parto e ao recém-nascido (figura 1). Para detectar uma possível existência de

multicolinearidade, analisou-se a matriz de correlação entre as variáveis explicativas. Em cada grupo, foram realizadas análises univariadas e as variáveis que apresentaram p-valor inferior a 0,20 foram incluídas no modelo multivariado. Por fim, os fatores que se mostraram associados à EXT a um nível de significância de 10% em cada um dos grupos de análise foram incluídos no modelo multivariado final. A magnitude da associação entre os fatores de risco (ou proteção) e a incidência de exsanguíneotransfusão foi quantificada em termos do risco relativo (RR) e respectivos intervalos de 90% de confiança. O software utilizado para a análise dos dados foi o SPSS versão 20. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IFF / FIOCRUZ, tendo sido respeitadas as normas vigentes para a pesquisa em seres humanos, segundo resolução do Ministério da Saúde nº 196/96.

RESULTADOS

Foram analisados 124 casos de mãe/recém-nascido, a partir dos critérios definidos anteriormente referentes a nascimentos de fetos com doença hemolítica perinatal. A idade da população materna apresentou média de 30,8 ± 5,9 anos. Quanto à paridade a mediana do número de gestações, partos e abortos entre as pacientes estudadas foi de três, dois e zero respectivamente. A idade gestacional média calculada ao nascimento foi de 35,9 ± 2,3. Sendo a média para os nascidos de cesariana menor, sem significância estatística, do que para os nascidos de parto normal (35,7 ± 2,1 e 36,3 ± 2,6). A distribuição entre os sexos foi semelhante.

Quanto às informações relativas à história materna foi encontrada associação significativa da necessidade de exsanguíneotransfusão com

antecedentes obstétricos relacionados à doença hemolítica perinatal, imunoprofilaxia em gestação anterior, conhecimento sobre ser Rh-D negativa e o tipo sanguíneo materno. No modelo multivariado para este conjunto de fatores apenas o uso de imunoprofilaxia em gestação anterior se apresentou como proteção para o desfecho (figura1). No tocante às variáveis relativas ao pré-natal verifica-se significativo aumento do risco de exsanguíneotransfusão quando foi feito diagnóstico antenatal de hidropisia fetal, em fetos com acompanhamento de PVS-ACM, com a necessidade e o número de transfusões intrauterinas durante o pré-natal e por fim com o momento de início do pré-natal. Entretanto na análise multivariada, apenas a necessidade de transfusão intrauterina, permaneceu como fator de risco para o desfecho (figura1). Na análise dos fatores relativos ao parto houve associação significativa com o tipo, se normal ou cesariana, com o índice de Apgar no 5º minuto, com sofrimento fetal, uso de oxigênio na sala de parto e manobras ventilatórias. Contudo a única variável que manteve o poder de associação como fator de proteção no modelo multivariado foi o parto normal (figura1). As variáveis do recém-nascido que se relacionaram com o desfecho exsanguíneotransfusão foram idade gestacional, peso ao nascimento, teste de Coombs direto, anemia, intercorrências, icterícia, hematócrito ao nascimento, nível de bilirrubina total máxima na internação, tempo de fototerapia e tempo total de internação. Após análise multivariada no grupo as significativamente implicadas com o desfecho de interesse foram: peso ao nascimento, icterícia, hematócrito ao nascimento, nível de bilirrubina total máxima na internação, tempo de fototerapia e tempo total de internação (figura1).

Na modelagem final, as variáveis que demonstraram associação significativa para o desfecho exsanguíneotransfusão foram submetidas a ajuste por análise multivariada. Dentre as variáveis mais relevantes em cada grupo a necessidade de transfusão intrauterina, parto normal, icterícia, hematócrito, bilirrubina total máxima, tempo de fototerapia e tempo total de internação, permaneceram significativamente associadas ao desfecho (tabela 1). A natimortalidade foi composta por um caso único.

DISCUSSÃO

A doença hemolítica perinatal no Brasil atualmente está numa situação intermediária entre a dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Essa situação reflete a grande heterogeneidade da qualidade do acompanhamento pré-natal oferecido às gestantes no país. A doença é uma das causas de morte evitável em menores de cinco anos [11]. Sua incidência pode ser reduzida através de ações de imunoprevenção e/ou por adequada atenção à mulher e ao recém-nascido no ciclo gravídico puerperal.

Os resultados do estudo mostram que entre as variáveis maternas a única com poder de associação foi o histórico de uso de imunoprofilaxia em gestação anterior como fator de proteção para necessidade de exsanguíneotransfusão. Esse dado está amparado na literatura quando avaliamos o impacto na incidência da doença e na sua evolução após a adoção de políticas de saúde que priorizem a cobertura ampla e irrestrita para o uso da imunoglobulina anti-Rh [12]. O resultado sugere que mesmo que a imunoprofilaxia feita em gestação anterior não tenha sido suficiente para evitar a aloimunização ela pode tornar sua evolução menos grave.

Na avaliação das variáveis relativas ao pré-natal considerando o modelo final o único fator identificado configurando risco aumentado para um desfecho neonatal grave foi a realização de transfusão intrauterina. Van Kamp [13] define que desde a introdução das técnicas de transfusão intrauterina ela vem sendo amplamente utilizada como método de tratamento antenatal eficiente e seguro para tratamento da anemia fetal moderada e grave. Logo a sua realização durante o acompanhamento pré-natal já indica um feto gravemente acometido pela doença e em risco para necessidade de intervenção neonatal para redução da morbidade do recém-nascido.

O padrão ouro atualmente estabelecido para o seguimento da anemia fetal e indicação da necessidade de transfusão intrauterina é a técnica da medida do PVS-ACM, estabelecido por Mari [14]. Esta avaliação permite identificar o feto em risco para anemia moderada ou grave quando sua medida atinge valores superiores a 1,5 múltiplos da mediana (MoM) para determinada idade gestacional. O método apresenta sensibilidade de 100% e taxa de falso positivo de 12%.

Fetos imaturos são submetidos à transfusão intrauterina para tratamento da anemia moderada ou grave como forma de evitar a evolução para condições como a hidropisia e morte intrauterina [15]. Illanes [16] discute ainda, que as terapias antenatais podem modificar, mas não são capazes de reverter completamente o processo hemolítico, determinando que a vigilância e o cuidado neonatal são condições necessárias a um desfecho adequado do acompanhamento. Mc Glone [17] estudando o desfecho precoce de crianças submetidas à transfusão intrauterina verificou que 20% dos recém-nascidos precisaram de exsanguíneotransfusão.

De Boer [18] em estudo de uma série de casos de crianças com doença hemolítica perinatal sem nenhuma outra comorbidade associada, procurou estabelecer as diferenças no desfecho neonatal precoce entre as que receberam transfusão intrauterina e as que não receberam. Concluiu que crianças submetidas à transfusão intrauterina permanecem menos dias internadas, com menor intervenção no período neonatal principalmente no que diz respeito à necessidade de fototerapia, entretanto, no que se refere à necessidade de exsanguíneotransfusão não houve associação estatística com a realização da transfusão. Este achado difere dos resultados do presente estudo podendo significar que em nossa análise a inclusão de fetos mais graves na população avaliada pode tornar significativa a associação da transfusão intrauterina com a exsanguíneotransfusão, podendo ser indicador utilizado como fator de risco nesta situação. Outros autores [9,19,20] já demonstraram o impacto da condição do feto no início da terapêutica intrauterina como fator determinante no desfecho neonatal, dificultando inclusive a comparação entre os resultados obtidos para diferentes centros de referência.

O tempo de gestação e a via de parto para terminação das gestações acometidas pela doença hemolítica perinatal têm mudado ao longo dos anos. Fetos mais graves submetidos à transfusão intrauterina tinham seu parto antecipado por via cesariana aumentando as taxas de complicações relacionadas à prematuridade como síndrome de membrana hialina [15]. Atualmente a tendência do manejo destes fetos é mantê-los em esquema de transfusão intrauterina seriada até 35 semanas, com previsão de parto para três semanas adiante, proposta que vem apresentando os melhores resultados

em termos de desfecho neonatal, reduzindo inclusive a necessidade de exsanguíneotransfusão [21].

Quanto à via de parto não há consenso sobre a ideal se normal ou cesariana [22]. Os resultados obtidos para as variáveis relativas ao parto demonstram associação significativa para o tipo de parto em relação ao desfecho de gravidade, sendo o parto normal fator de proteção para a evolução do recém-nascido. Vale ressaltar que verificamos média de idade gestacional maior para as gestações terminadas em parto normal, quando comparada a média para cesariana. Existe uma tendência já verificada por Lobato [20] em estudo anterior na mesma unidade, pela opção da cesariana em casos mais graves de evolução da doença hemolítica perinatal.

O tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal é feito através da indicação de exsanguíneotransfusão. Logo no tocante as variáveis do recém-nascido, era esperada forte associação entre crianças que após o nascimento apresentaram taxas mais elevadas de bilirrubina total e diagnóstico de icterícia. Outro recurso importante para tratamento de valores elevados de bilirrubina é a fototerapia. Essa tecnologia diminui o nível sérico de bilirrubina pela foto-oxidação e pela sua conversão em substâncias hidrossolúveis, a fotoisomerização. A eficácia desta terapia depende de vários fatores incluindo, a qualidade espectral da luz emitida, da irradiância, da área do recém-nascido exposta e do nível total de bilirrubina no começo da exposição [9]. O protocolo seguido pela equipe de neonatologia no período estudado estabelece que todas as crianças acometidas por doença hemolítica perinatal sejam encaminhadas para fototerapia em momento precoce logo após o nascimento [10]. Logo o uso de fototerapia não foi utilizado como variável relacionada à

exsanguíneotransfusão. Foi de interesse apenas estabelecer relação entre o tempo de fototerapia e o desfecho de gravidade assim como o impacto dessa relação no tempo total de internação.

Observamos que as crianças não submetidas à exsanguíneotransfusão permaneceram por mais tempo em esquema de tratamento por fototerapia e apresentaram maior tempo de internação total. Sá [23] em avaliação anterior do fluxo de pacientes na mesma unidade verificou que 50 pacientes/ano já apresentavam aloimunização Rh ao receberem o primeiro atendimento. Entre elas 25% das gestantes ou seus conceptos sofreram algum tipo de intervenção invasiva sob a forma de transfusão intrauterina ou exsanguíneotransfusão. Sendo que aproximadamente 90% dos recém-nascidos tinham sua alta retardada devido à necessidade de fototerapia.

Outro recurso terapêutico utilizado neste período foi a imunoglobulina humana inespecífica que tem sido recomendada como uma terapia alternativa, em geral associada à fototerapia, para o manuseio da doença hemolítica no recém-nascido com a finalidade de diminuir a necessidade de exsanguíneotransfusão [24,25]. O estudo realizado em nossa unidade no mesmo período não demonstrou impacto do uso desta tecnologia no desfecho das crianças logo não deve configurar confundimento para os resultados obtidos [10].

Menor taxa de hematócrito ao nascimento, no modelo final, também foi identificada como variável de risco para desfecho grave de doença. Esse resultado provavelmente se deve a fetos apresentando doença mais grave em momento mais precoce da gestação. Geaghan [5] avaliando testes laboratoriais

que podem ser utilizados no acompanhamento da doença hemolítica perinatal definiu que o nível de hematócrito ao nascimento é um bom indicador de hemólise neonatal.

O uso da exsanguíneotransusão como terapia neonatal viabiliza a retirada das hemácias fetais sensibilizadas, dos anticorpos maternos circulantes e da bilirrubina livre no sangue do recém-nascido, repondo hemácias livres de antígeno Rh pela substituição do sangue pelo do doador Rh-D negativo. A introdução desta terapia juntamente com a imunoprofilaxia anti-D foram os fatores de maior impacto na evolução da doença hemolítica perinatal.

A melhora do acompanhamento PN aliada ao avanço das tecnologias disponíveis para tratamento antenatal e pós-natal, significaram uma importante redução da morbidade e mortalidade resultantes da aloimunização materna. Entretanto o prognóstico tardio destas crianças ainda pode ser severamente comprometido por graus variados de paralisia cerebral, surdez, ou déficit no desenvolvimento [26]. Logo o presente estudo agrega relevante informação quanto à influência dos fatores prognósticos relacionados com a gravidade da doença hemolítica perinatal nos casos acompanhados em nossa unidade de referência, podendo representar valiosa contribuição para traçar metas de melhoria na assistência prestada a esta população de risco

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

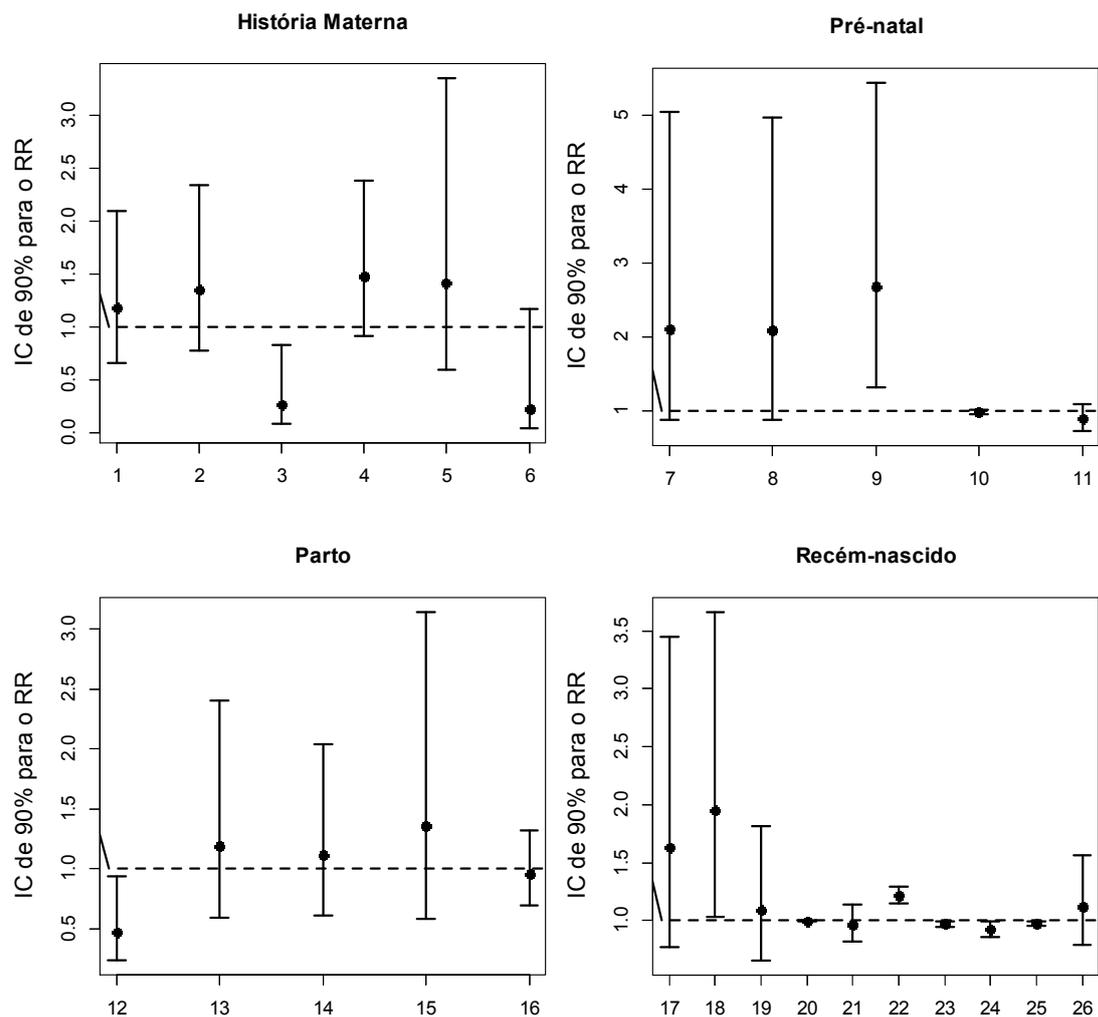
1. Moise Jr KJ. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 164-76.

2. Lobato G, Reichenheim ME, Coeli MC. SIH-SUS no Monitoramento da Doença Hemolítica Perinatal - Cad. Saúde Pública. 2008; 24 (3) :606-614.
3. 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.
4. Urbaniak SJ. Consensus conference on anti-D prophylaxis, April 7 and 8, 1997: final consensus statement. Royal College of Physicians of Edinburgh/Royal College of Obstetrician and Gynecologists. Transfusion. 1998; 38:97-9.
5. Geaghan SM. Diagnostic Laboratory Technologies for the Fetus and Neonate with Isoimmunization. Semin Perinatol. 2011; 35: 148-154.
6. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96: F84-5.
7. Lobato G, Soncini C. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. Arch Gynecol Obstet. 2008; 277: 245-8.
8. Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative options. J Perinat Med. 2013; 41:71-82.
9. Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome- Semin fetal neonatal med. 2008; 13: 265-271.
10. Santos MC, Sá C, Gomes Jr SC, Camacho LA, Moreira MA. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns

- with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion*. 2013; 53: 777-82.
11. Malta DC, Duarte EC, Almeida MF et al. Lista de causas de mortes evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. *Epidemiol.Serv.Saúde*. 2007; 16(4): 233-44.
 12. Bolton-Maggs P, Davies T, Poles D, Cohen H. Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme. *BJOG*. 2013; DOI: 10.1111/1471-0528.12175.
 13. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):171-7.
 14. Mari G, Deter RL, Carpenter RL et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med*. 2000; 342: 9-14.
 15. Baiochi E, Nardoza LMM. Aloimunização. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(6): 311-9.
 16. Illanes S and Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. *Prenat Diagn*. 2010; 30: 668-673.
 17. McGlone L, Simpson JH, Scott-Lang C et al. Short term outcomes following intrauterine transfusion in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011; 96(1): F69-70.

18. De Bouer IP, Zeestraten ECM, Lopriore E et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 54.e1-54.e4.
19. Cabral AC, Taveira MR, Lopes AP, Pereira AK, Leite HV. Transfusão intra-uterina na Isoimunização Materna pelo fator Rh. *RBGO.* 2001; 23(5): 299-303.
20. Lobato G, Soncini C. Resultados perinatais em gestações aloimunizadas pelo anticorpo anti-Rh(D) e submetidas à transfusão intra-uterina no Rio de Janeiro, Brasil. Uma série de casos entre 1996 e 2006. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2009; 60(1): 68-74.
21. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):137-50.
22. Kumar S, Regan F. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. *BMJ.* 2005; 330 (7502): 1255-8.
23. 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; 27: 168-172.
24. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Neonatal Review* ed: library 2004; Issue 3.
25. Gottstein, R e Cooke, RW – Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn – *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003, 88 :F6-F10
26. Moise Jr KJ, Argoti P. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 1132-39.

Figura 1- Avaliação dos grupos de análise quanto ao desfecho EXT.



História Materna	Pré-natal	Parto	Recém-nascido	
1 Antec. DHPN	7 Hidropisia	12 Parto Normal	17 Anemia	22 BT Máxima
2 Sabia Rh -	8 Fez ACM	13 Sofrimento	18 Icterícia	23 Hematócrito
3 Fez Rhogan	9 Fez TIU	14 Uso de Oxigênio	19 Intercorrências	24 Tempo de Foto
4 Tipo A	10 PN IFF	15 Man. Ventilação	20 Peso Nascimento	25 Tempo Int Total
5 Tipo AB	11 N° TIU	16 Apgar 5'	21 IG Nascimento	26 Coombs Direto
6 Tipo B				

Tabela 1- Análise multivariada das variáveis mais significativamente relacionadas com EXT. Modelo final.

Variáveis	RR	IC 90%	P valor
Fez Rhogan	0,61	0,22- 1,69	0,423
TIU	1,82	1,12- 2,97	0,043*
Parto Normal	0,53	0,30-0,93	0,065*
Icterícia	2,32	1,46- 3,68	0,003*
Peso	1,00	0,99- 1,00	0,128
BT máxima	1,23	1,16- 1,31	0,000*
Hematócrito	0,95	0,93- 0,98	0,002*
Tempo de foto	0,90	0,85- 0,95	0,002*
Tempo Int Total	0,97	0,95- 0,99	0,005*

* $p \leq 0,10$ - diferença significativa entre grupos.

5.2- INFLUÊNCIA DO MANEJO PERINATAL NO DESFECHO DE RECÉM-NASCIDOS DE MULHERES ALOIMUNIZADAS

AUTORES: Valeria Seidl ¹.

Cyntia Amaral Moura Sá ¹.

Ana Carolina Carioca da Costa ¹.

Fernando Maia Peixoto Filho¹.

Luiz Guilherme Pessoa da Silva ¹.

Maria Elisabeth Lopes Moreira ¹.

1. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF)

Autor para correspondência:

Valeria Seidl

Endereço para correspondência – Estrada dos Bandeirantes 28.600 casa 23.
Rio de Janeiro-RJ. CEP: 22785-092. CEL: (21) 9415-8694. E-mail:
valseidl@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Determinar fatores de risco associados à realização de transfusão intrauterina em gestações acometidas por doença hemolítica perinatal e avaliar o impacto no desfecho do recém-nascido.

Métodos: Foram analisadas 124 crianças com doença hemolítica perinatal das quais 25% foram submetidas à transfusão intrauterina. Foram avaliados dados da história materna, pré-natal e desfecho neonatal. A relação entre as variáveis e a transfusão intrauterina foi quantificada em termos da média, mediana ou risco relativo (RR).

Resultados: A paridade (RR:1,22; IC:1,00-1,49), a história de filhos com doença (RR:3,21; IC:1,27-7,99) e o diagnóstico de hidropisia fetal (RR:1,86; IC:1,11-3,11) são fatores de risco importantes para a necessidade de transfusão intrauterina. A avaliação do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média foi significativamente diferente para os fetos submetidos à transfusão intrauterina quando comparada a avaliação dos fetos que não realizaram o procedimento. Recém-nascidos submetidos à transfusão intrauterina apresentaram menor hematócrito e nível de bilirrubina total máxima e tempo de fototerapia semelhantes. Maior tempo de internação em unidade de tratamento intensivo e tempo total de internação em relação a fetos não submetidos a transfusão intrauterina. A necessidade de exsanguíneotransfusão após transfusão intrauterina difere entre fetos menos graves (RR: 1,29; IC:0,94-1,77) e mais graves (RR: 1,61; IC:1,11-2,34).

Conclusão: É possível identificar fatores na história materna e acompanhamento pré-natal que impliquem em risco aumentado para transfusão intrauterina. O impacto da terapêutica no desfecho neonatal varia de acordo com a gravidade da anemia no momento do diagnóstico.

Palavras-chave: Aloimunização Rh, doença hemolítica perinatal, transfusão intrauterina, exsanguíneotransfusão.

INTRODUÇÃO

A anemia fetal é uma complicação que pode estar relacionada a várias patologias se desenvolvendo durante a gestação. A causa mais comum continua sendo a aloimunização materna¹. A doença hemolítica perinatal, relacionada ao sistema Rhesus (Rh) é responsável por 95% dos casos na realidade brasileira, sendo uma causa evitável de importante morbimortalidade perinatal². A implantação de políticas abrangentes de imunoprofilaxia com o uso da imunoglobulina anti-D pode prevenir a doença na maioria dos casos. Apesar dos grandes avanços obtidos a partir dos anos 70 na prevenção da doença, são várias as causas identificadas que explicam ainda hoje sua ocorrência, sendo a falha do uso da imunoglobulina a principal delas^{3,4}.

A doença hemolítica perinatal pode determinar graus variados de anemia de acordo com a intensidade da hemólise fetal, nos casos mais graves com evolução para hidropisia e óbito. O recém-nascido pode apresentar desde uma discreta palidez ao nascimento até edema generalizado, com derrames cavitários que prejudicam sua função respiratória e dano cerebral devido à impregnação por bilirrubina. Logo é necessário manejo adequado destas gestações durante o acompanhamento pré-natal a fim de minimizar os efeitos na gravidade do desfecho neonatal.

A introdução da transfusão intrauterina como terapêutica foi dos adventos mais significativos no acompanhamento de gestações acometidas por aloimunização Rh-D, reduzindo significativamente a morbimortalidade perinatal em fetos com anemia grave⁵. A técnica de escolha hoje é a intravascular orientada por ultrassonografia em tempo real, que apresenta resultados superiores e menores taxas de complicação quando comparada, às terapias

anteriormente utilizadas⁶. O início do tratamento tem sua indicação a partir do diagnóstico de anemia fetal moderada ou grave estabelecido através da doplervelocimetria do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM), hoje consagrada como técnica de escolha para propeidêutica fetal^{7,8}.

O estudo se propôs a avaliar quais características identificadas durante o acompanhamento PN, foram determinantes na indicação da transfusão intrauterina e os desfechos neonatais relacionados à gravidade da anemia.

MÉTODOS

Foi realizado estudo de coorte com nascimentos ocorridos entre abril de 2006 e junho de 2009. Foram avaliados a gestação e o acompanhamento do recém-nascido com diagnóstico de doença hemolítica perinatal no Instituto Fernandes Figueira (IFF). O acesso ao pré-natal pode ocorrer em qualquer idade gestacional, os partos são realizados no próprio instituto, sendo as crianças acompanhadas na unidade neonatal e ambulatório especializado no primeiro ano de vida. Foram excluídos do estudo casos de pacientes com malformação fetal e hidropisia por outras causas que não aloimunização anti-D.

Com o intuito de avaliar as diferenças entre gestações que foram submetidas à transfusão intrauterina (grupo TIU) e as que não apresentaram indicação para sua realização (grupo NTIU), foram selecionadas variáveis de interesse quanto às características maternas, do acompanhamento pré-natal e desfecho do recém-nascido. Para tanto foram utilizados os registros do prontuário médico e a base de dados do ensaio clínico realizado no mesmo período⁹.

As variáveis contempladas no estudo foram paridade (número de gestações), antecedentes obstétricos relacionados à doença hemolítica perinatal (feto natimorto ou neomorto, hidropisia, transfusão intrauterina, exsanguíneotransfusão); idade gestacional no início do acompanhamento no instituto em semanas, diagnóstico de hidropisia fetal (ascite, derrame cavitário, edema subcutâneo), acompanhamento da anemia fetal com doplervelocimetria do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM), hematócrito do cordão umbilical (HT), nível de bilirrubina total máxima na internação (BT_{máx}), necessidade de exsanguíneotransfusão (EXT), tempo de fototerapia (T_{foto}), tempo de internação na Unidade de Tratamento Intensivo (TUTI) e tempo total de internação (TTI), todos em dias.

As gestantes que apresentaram valor de Coombs Indireto igual ou maior que 1:16 e iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre, foram acompanhadas por ultrassonografia, para medida do PVS-ACM a partir de 18 semanas de gestação. Para as demais pacientes com valores semelhantes de Coombs indireto, chegando no decorrer do segundo e terceiro trimestres, o início do acompanhamento se deu no momento de admissão no pré-natal. O controle foi realizado para todas, a cada 1 ou 2 semanas de acordo com o caso, até 35 semanas de gestação. Os resultados obtidos foram medidos na unidade MoM (*multiples of the median*) e plotados na curva de normalidade segundo a idade gestacional. A indicação para realização de transfusão intrauterina foi definida por valor de MoM maior que 1,5, em qualquer momento da gestação¹⁰. A técnica preferencialmente utilizada para transfusão intrauterina foi a intravascular, com punção do cordão umbilical na inserção placentária. Diante de alguma dificuldade técnica optava-se por punção de alça livre de cordão

umbilical. O volume de sangue a ser transfundido era calculado a partir de fórmula descrita por Nicolaidis¹¹. Logo após o nascimento todo recém-nascido era encaminhado à fototerapia precoce e randomizado quanto ao uso de imunoglobulina humana como terapêutica e nos casos mais graves submetidos a exsanguíneotransfusão⁹.

Visando identificar valores discrepantes e inconsistências no banco de dados, inicialmente, foi realizada uma análise exploratória. Em seguida, realizou-se uma análise descritiva dos dados. Na análise descritiva, foram apresentados os valores médios e os respectivos desvios padrões para as variáveis contínuas com distribuição Normal. Para variáveis contínuas sem distribuição Normal foram apresentados os valores medianos, mínimos e máximos. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e percentuais. Em uma segunda etapa, buscando identificar variáveis potencialmente associadas à necessidade de transfusão intrauterina, foram realizadas análises bivariadas. Para medir a associação entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-quadrado de Pearson. Nos casos em que se observou pelo menos uma frequência esperada menor do que 5 foi aplicado o teste exato de Fisher. Para comparar medidas contínuas entre dois grupos, utilizou-se o teste t de Student para variáveis com distribuição Normal. Quando a normalidade não foi verificada, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A análise inicial foi realizada considerando o total de pacientes incluídos no estudo, comparando as variáveis de interesse para os dois grupos (TIU e NTIU). Para melhor avaliar as associações optamos por uma nova análise

excluindo os casos que iniciaram o pré-natal após 35 semanas, que portanto não teriam tido oportunidade de serem elegíveis a transfusão intrauterina. A fim de determinar o risco relativo para transfusão intrauterina, foi realizada análise multivariada para os fatores de exposição: paridade, antecedente de filho com doença e hidropisia fetal. Exclusivamente para a análise da associação entre a realização de transfusão intrauterina e o desfecho representado por necessidade de exsanguíneotransfusão, os fetos mais graves (hidróticos e com indicação de exsanguíneotransfusão antes de 6 horas de vida), foram excluídos.

Para fins de avaliação de um desfecho secundário de gravidade da doença, em pacientes que não fizeram transfusão intrauterina, procuramos comparar os grupos de acordo com o momento de início do pré-natal no IFF. Esta análise procurou responder a seguinte pergunta: se gestantes chegando mais tardiamente à unidade de referência não teriam feito transfusão intrauterina por não serem elegíveis ao procedimento ou por não apresentarem critérios de anemia moderada/grave. Para tanto utilizamos os mesmos desfechos neonatais de interesse (HT, BT_{máx}, EXT, Tfoto, TUTI, TTI).

Todos os testes estatísticos foram realizados tendo como referência um nível de significância de 5%. As análises foram conduzidas utilizando o programa SPSS versão 20. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IFF /FIOCRUZ, tendo sido respeitadas as normas vigentes para a pesquisa em seres humanos, segundo resolução do Ministério da Saúde n° 196/96.

RESULTADOS

Na análise inicial considerando todos os casos acometidos por doença hemolítica perinatal, observamos que 25% (31/124) foram submetidos à transfusão intrauterina durante o acompanhamento pré-natal. Em relação à matrícula no pré-natal do IFF, 88,7% (110/124) das pacientes iniciou o acompanhamento antes de 35 semanas.

Quando comparamos a população materna quanto à paridade, observamos um número maior de gestações para o grupo TIU, com diferença significativa entre suas medianas (tabela 1). Verificamos que cada gestação aumenta o risco de TIU em 22,2% (tabela 3). Entre as mulheres que foram submetidas à transfusão intrauterina, 80,6% apresentava relato de história prévia de filhos com doença hemolítica perinatal, o que não foi observado entre as que não sofreram a intervenção (tabela 1). O histórico de filho anterior com doença implicou em risco relativo de 3,21 (IC:1,27-7,99) (tabela 3). No grupo TIU, número significativamente maior de pacientes apresentou diagnóstico de hidropisia em comparação com o grupo NTIU (tabela 1), determinando um risco relativo de 1,86 (IC:1,11-3,11) (tabela 3). Quando avaliamos a maior medida de PVS-ACM para os dois grupos, observamos diferença estatisticamente significativa, sendo maior para o grupo TIU (tabela 1).

Em relação aos desfechos neonatais observamos que os recém-nascidos submetidos à TIU apresentavam valores do hematócrito significativamente menores, valores semelhantes para bilirrubina total máxima e tempo de fototerapia, e significativamente maiores para tempo total de internação e tempo de UTI (tabela 1).

Dos fetos submetidos à TIU 50% precisaram de exsanguíneotransfusão enquanto que no grupo NTIU apenas 19,4% apresentaram a mesma indicação (RR: 1,61; IC:1,11-2,34). Ao analisar apenas o grupo de fetos menos graves, ou seja, que não tinham diagnóstico de hidropisia e que não necessitaram de exsanguíneotransfusão nas primeiras seis horas de vida, obtivemos redução das indicações para 31% (RR: 1,29; IC:0,94-1,77) (figura1).

Analisando o grupo de gestantes que foram admitidas no IFF após 35 semanas (n=14), ou seja em idade gestacional quando a transfusão intrauterina não estaria mais indicada, observamos que apenas um dos recém-nascidos necessitou de exsanguíneotransfusão, e a média do hematócrito ao nascer foi de $40,9 \pm 5,6$. Sendo significativamente maior em relação ao grupo que iniciou o pré-natal antes de 35 semanas $37,1 \pm 9,2$ ($p=0,049$).

DISCUSSÃO

Diante dos grandes avanços obtidos nos países desenvolvidos na prevenção, no diagnóstico e no manejo adequado da doença hemolítica perinatal observamos uma drástica redução da morbimortalidade relacionada à doença¹². Quando discutimos o impacto destas tecnologias para a realidade brasileira, observamos que a chegada tardia das pacientes para acompanhamento pré-natal pode limitar seu acesso à tecnologia disponível, podendo interferir no desfecho neonatal¹³.

Os resultados do estudo demonstram que mulheres aloimunizadas apresentam um risco maior para transfusão intrauterina quanto maior o número de gestações, assim como o relato de filho anterior acometido pela doença. A relação entre gravidade da doença e história materna já foi bem estabelecida

em estudos anteriores, indicando piora do prognóstico perinatal quanto maior o número de gestações, assim como instalação de doença mais grave em momento mais precoce^{12,14,15}. Logo, mesmo que não haja tecnologia disponível para o diagnóstico da doença hemolítica perinatal na rede de assistência básica de saúde, a avaliação da história materna demonstra ser um bom indicador da necessidade de encaminhamento da gestante para um centro de referência no tratamento da doença o mais precocemente possível.

Observamos em nosso estudo que um percentual significativo das mulheres avaliadas, iniciou o acompanhamento no IFF antes de 35 semanas de gestação, tornando-as elegíveis a terapêutica caso necessária. Entre as pacientes não submetidas à transfusão intauterina identificamos que as que chegaram em momento mais tardio ao pré-natal, após 35 semanas, apresentavam doença menos grave avaliada pelo hematócrito ao nascimento que pode ser considerado um bom indicador de hemólise neonatal nestes casos¹⁶. Este achado verificado em um centro de referência, pode sugerir que os casos mais graves tenham evoluído para óbito antes mesmo de serem avaliados em nossa unidade, enquanto os fetos que sobreviveram já apresentavam doença mais branda não necessitando de intervenções durante o acompanhamento pré-natal.

Para as pacientes que apresentaram indicadores de doença grave, como diagnóstico de hidropisia fetal, foi encontrado um risco 1,86 maior de ser submetida à transfusão intauterina em relação ao restante das pacientes. A anemia fetal decorrente de aloimunização Rh-D que evolui para hidropisia é um fator de risco bem estabelecido para desfecho desfavorável da doença hemolítica perinatal¹². Altunyurt encontrou taxas de sobrevivência de 73,7%,

após instalação de tratamento adequado através de esquema de transfusões intrauterinas¹⁷. Enquanto Lobato avaliando o resultado perinatal de fetos submetidos à transfusões intrauterinas em nossa instituição encontrou taxas de sobrevivência de 76,5% para fetos hidróticos em contrapartida a taxa de 92,2% para fetos sem hidropisia¹⁸.

Em fetos gravemente acometidos, o aumento da capacidade de liberar oxigênio aos tecidos após a transfusão, restabelece rapidamente a função cardíaca, revertendo o quadro de hidropisia e conseqüentemente a hipoxemia fetal. Harper, estudou o neurodesenvolvimento de fetos hidróticos após dez anos de evolução e concluiu que a TIU resulta em altas taxas de sobrevivência e desfecho amplamente favorável quanto ao neurodesenvolvimento¹⁹. Portanto, a possibilidade de intervenção terapêutica tão logo estabelecido o diagnóstico pode mudar o prognóstico da doença tanto a curto quanto em longo prazo.

Outro resultado de interesse para o estudo foi a verificação dos valores obtidos para PVS-ACM com média significativamente superior para o grupo TIU variando em torno de 1,5 MoM de acordo com o que estabelece a literatura, significando que a PVS-ACM foi capaz de identificar os fetos com indicação para intervenção terapêutica^{7,20}.

Analisando os resultados obtidos para o desfecho neonatal verificamos que os fetos submetidos à transfusão intrauterina ao nascer apresentaram menor hematócrito. O desenvolvimento de anemia sintomática no primeiro mês de vida, parece ser relativamente comum em recém-nascidos submetidos à transfusão intrauterina devido a supressão da hematopoiese fetal pela hemoglobina do sangue do doador que libera mais facilmente o oxigênio para

os tecidos²¹. Outros autores baseiam esta premissa em achados de ausência de reticulócitos no sangue periférico e hipoplasia eritróide na medula, podendo ser necessárias transfusões no período neonatal para correção dos parâmetros hematológicos²².

Os níveis de bilirrubina total máxima não apresentaram diferença entre os grupos estudados. Este achado também foi encontrado por outros autores comparando o desfecho neonatal após tratamento com transfusão intrauterina¹⁹. Nos casos em que a fototerapia não foi suficiente para redução dos níveis de bilirrubina, o recém-nascido foi então encaminhado para realização de exsanguíneotransfusão. Para este parâmetro o resultado do estudo apresenta a realização de transfusão como fator de risco para exsanguíneotransfusão, com diferença significativa entre os grupos. Este achado não era esperado uma vez que a terapêutica deveria ser um fator de proteção para desfecho grave da doença ^{18,23,24}. A fim de avaliar as possíveis causas desta relação, fizemos a análise retirando da amostra os casos mais graves, em que já havia diagnóstico de hidropisia fetal e quando o recém-nascido foi encaminhado para exsanguíneotransfusão com menos de 6 horas de vida. A partir desta nova análise não observamos mais esta relação de risco estatisticamente significativa. Logo concluímos que fetos mais graves mesmo quando submetidos a tratamento adequado precisam de cuidados intensivos no período neonatal, inclusive com intervenções como a exsanguíneotransfusão. Outros autores acharam resultados semelhantes ao analisar o desfecho perinatal após o tratamento da doença hemolítica perinatal com transfusão intrauterina^{25,26,27,28}.

Quanto ao tempo total de internação observamos que os recém-nascidos que receberam transfusão intrauterina apresentaram período maior de hospitalização. Podemos discutir este achado nas mesmas bases do anteriormente descrito, considerando que os fetos já sofriam de anemia mais grave na admissão com conseqüente morbidade associada à condição hipóxica, resultado corroborado pelo achado de um tempo maior de internação também em UTI.

Os resultados do estudo vêm ratificar a importância do rastreio das gestantes aloimunizadas no sentido de oferecer terapêutica adequada em momento mais precoce possível. Atualmente não observamos grandes dificuldades para o diagnóstico preciso e sim uma inadequada avaliação do risco em relação a desfecho grave da doença. Acreditamos que assim como a ampliação da oferta da imunoprofilaxia, o estabelecimento de critérios bem fundamentados que norteiem o fluxo de atendimento das gestantes já aloimunizadas são medidas necessárias para reduzir o impacto no desfecho de curto e longo prazo das crianças acometidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moise Jr KJ. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 164-76.
2. Baiochi E, Nardoza LMM. Aloimunização. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(6): 311-9.
3. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96: F84-5.

4. Bolton-Maggs P, Davies T, Poles D, Cohen H. Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme. *BJOG*. 2013; DOI: 10.1111/1471-0528.12175.
5. Van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH et al. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83: 731-7.
6. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):171-7.
7. Pretlove S, Fox C, Khan K, Kilby M. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2009; 116:1558-67.
8. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaidis KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(6):1550-6.
9. Santos MC, Sá C, Gomes Jr SC, Camacho LA, Moreira MA. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion*. 2013;53:777-82.
10. Mari G, Deter RL, Carpenter RL et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med*. 2000; 342: 9-14.

11. Nicolaides KH, Soothil PW, Clewel WH et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet*. 1988; 1(8594): 1073-5.
12. Moise Jr KJ, Argoti P. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012; 120: 1132-39.
13. 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; 27: 168-172.
14. Lobato G, Soncini C. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277: 245-8.
15. Moise Jr KJ. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 600-11.
16. Geaghan SM. Diagnostic Laboratory Technologies for the Fetus and Neonate with Isoimmunization. *Semin Perinatol*. 2011; 35: 148-154.
17. Altunyurt S, Okyay E, Saatli B et al. Neonatal outcome of fetuses receiving intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus hemolytic disease. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 117: 153-56.
18. Lobato G, Soncini C. Resultados perinatais em gestações aloimunizadas pelo anticorpo anti-Rh(D) e submetidas à transfusão intra-uterina no Rio de Janeiro, Brasil. Uma série de casos entre 1996 e 2006. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2009; 60(1): 68-74.
19. Harper D, Swingle HM, Weiner CP et al. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 192-200.

20. Illanes S and Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. *Prenat Diagn.* 2010; 30: 668-673.
21. Thorp JA, O'Connor T, Callenbach J et al. Hyporegenerative anemia associated with intrauterine transfusion in rhesus hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(1):79-81.
22. Saade GR, Moise KJ, Belfort MA et al. Fetal and neonatal hematologic parameters in red cell alloimmunization: predicting the need for late neonatal transfusions. *Fetal Diagn Ther.* 1993; 8(3): 161-4.
23. Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative options. *J Perinat Med.* 2013; 41:71-82.
24. Cabral AC, Taveira MR, Lopes AP, Pereira AK, Leite HV. Transfusão intra-uterina na Isoimunização Materna pelo fator Rh. *RBGO.* 2001; 23(5): 299-303.
25. McGlone L, Simpson JH, Scott-Lang C et al. Short term outcomes following intrauterine transfusion in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96(1): F69-70.
26. De Bouer IP, Zeestraten ECM, Lopriore E et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 54.e1-54.e4.
27. Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Kanhai HH. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. 2001; 185(3): 668-73.

28. Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome- Semin fetal neonatal med. 2008; 13: 265-271.

Figura 1- Comparação da associação entre TIU e EXT de acordo com a gravidade da DHPN.

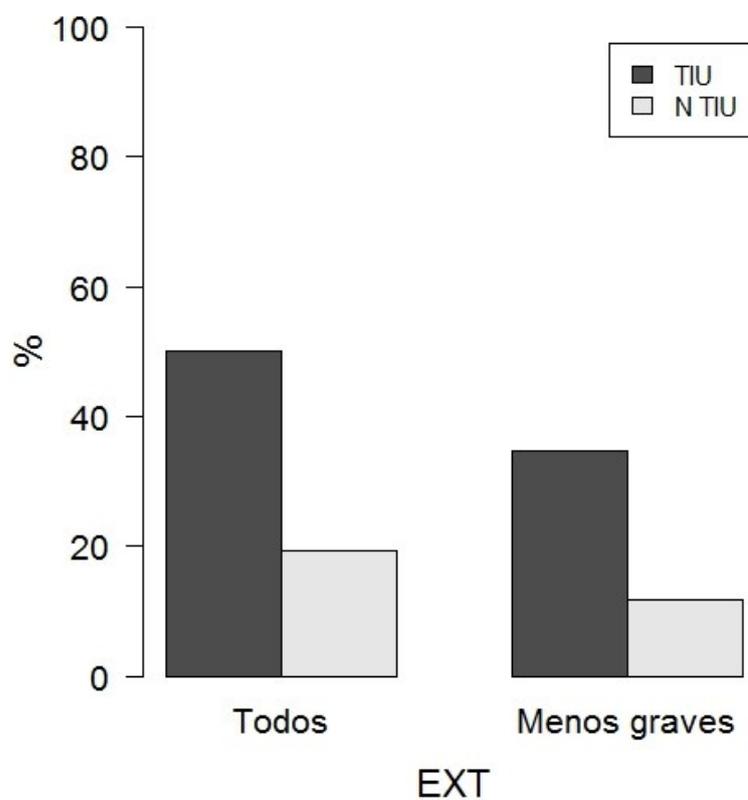


Tabela 1- Distribuição das variáveis quanto à realização de TIU, em todos os casos.

	Grupo TIU	Grupo N TIU	P valor
Paridade ^a	4 (2-7)	3 (1-7)	0,000*
Filho com doença (%)	80,6	36,6	0,000*
PVS-ACM ^b	1,58±0,22	1,27±0,25	0,000*
Hidropisia (%)	16,1	1,1	0,004*
Ht cordão ^b	31,77±6,27	37,66±8,84	0,000*
BT máx ^b	12,63±4,81	13,08±5,21	0,682
TI total ^a	10 (3-50)	7 (3-37)	0,042*
T foto ^a	5 (1-20)	4 (0-17)	0,850
TI UTI ^a	5 (1-48)	2 (1-37)	0,000*

a Mediana; b Média; * $p \leq 0,05$ - diferença significativa entre grupos.

Tabela 2- Distribuição das variáveis quanto à realização de TIU, considerando os casos que iniciaram o PN até 35 semanas.

	Grupo TIU	Grupo N TIU	P valor
Paridade ^a	4 (2-7)	3 (1-7)	0,000*
Filho com doença (%)	80,6	38,0	0,000*
PVS-ACM ^b	1,58±0,22	1,28±0,25	0,000*
Hidropisia (%)	16,1	1,3	0,007*
Ht cordão ^b	31,77±6,27	37,08±9,20	0,001*
BT máx ^b	12,63±4,81	12,89±5,27	0,820
TI total ^a	10 (3-50)	7 (3-37)	0,064
T foto ^a	5 (1-20)	4 (0-17)	0,935
TI UTI ^a	5 (1-48)	3 (1-37)	0,001*

a Mediana; b Média; * $p \leq 0,05$ - diferença significativa entre grupos.

Tabela 3- Análise multivariada para os fatores de risco relacionados à TIU.

	RR (todos)	IC 95% (todos)	RR (≤ 35 sem)	IC 95% (≤ 35 sem)
Paridade	1,22	1,00-1,49	1,19	0,99-1,43
Filho com doença	3,21	1,27-7,99	3,10	1,28-7,47
Hidropisia	1,86	1,11-3,11	1,80	1,11-2,92

6- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente as boas práticas sugeridas para controle das taxas da DHPN implicam em aplicação adequada da imunoprofilaxia para as gestantes Rh-D negativas em risco para desenvolvimento da aloimunização, rastreamento eficiente das mulheres aloimunizadas para identificação da anemia moderada/grave do feto encaminhando-as para centro de referência e aplicação dos recursos terapêuticos necessários durante o acompanhamento PN e após o nascimento. O impacto da imunoprofilaxia já foi bem estabelecido, restando às políticas públicas para o SUS ampliar e adequar a dispensação da imunoglobulina para a assistência PN no Brasil.

Quanto à avaliação do potencial de gravidade da anemia fetal instalada várias tentativas foram feitas no sentido de estabelecer critérios para mapear a evolução da doença a partir de estudos do comportamento da imunologia placentária. Entretanto os métodos imunológicos demonstraram ser de difícil aplicação e baixa reprodutibilidade. O que também foi constatado em nosso estudo diante da incapacidade de estabelecer relação entre a presença da IgG anti-D e das suas subclasses no desfecho de gravidade. Atualmente a forma adequada para acompanhamento destas gestações se dá através da propedêutica biofísica com USG seriado, indicando o momento preciso para início do tratamento para fetos gravemente acometidos. O nascimento deve ocorrer em unidade de atendimento terciário a fim de que a aplicação de medidas terapêuticas possa ser instituída o mais precocemente possível com o intuito de reduzir a morbidade associada às consequências da doença, oferecendo inclusive o acompanhamento das crianças no primeiro ano de vida.

Os resultados do estudo demonstram que, a identificação dos fatores de risco durante o PN, pode permitir o adequado encaminhamento das gestantes para centros de referência. A escuta da história materna identificando relatos de doença prévia na família, assim como outros parâmetros no acompanhamento PN podem ser bons preditores de gravidade da doença.

Os recursos da propedêutica aplicada podem melhorar a evolução da doença, identificando e tratando a anemia fetal, no entanto a condição do feto no momento da instalação da terapêutica é a condição determinante para o desfecho de curto e longo prazo do RN.

Logo, não basta termos os recursos, faz-se necessário que estes recursos alcancem a população de risco, de forma integral e universal como pregam os preceitos do SUS para observarmos na realidade brasileira o mesmo impacto na morbimortalidade da DHPN já experimentado pelos países desenvolvidos.

A linha de pesquisa institucional acerca da DHPN tem demonstrado seu grande impacto na carga de doença na área da saúde perinatal, além de propor novas formas de monitoramento da anemia fetal através do índice cardio-femoral e pesquisar o impacto de novas terapias como a imunoglobulina venosa. Nosso estudo acrescenta a este conjunto de conhecimentos a prerrogativa de que é possível identificar fatores de risco que indiquem pior prognóstico da evolução da doença no RN, e assim proporcionar referência precoce das gestantes aloimunizadas para serviços especializados contribuindo com a redução da morbimortalidade neonatal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

Araújo MA, Deffune E, Carlos LMB et al. Avaliação das subclasses de IgG1 e IgG3 na doença hemolítica perinatal. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 2003;

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.

Baiochi E, Nardoza LMM. Aloimunização. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(6): 311-9.

Bittencourt SA, Camacho LAB, Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *Cad Saúde Pública* 2006; 22:19-30.

Bolton-Maggs P, Davies T, Poles D, Cohen H. Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme. *BJOG*. 2013; DOI: 10.1111/1471-0528.12175.

Bowman JM. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol*, 1997, v. 21 (1): p. 39-44.

Cunha SP, Sala MM, Sa MF et al. Isoimunização feto-materna. Características maternas. *Rev. bras. ginecol. obstet*; 4(2):44-7, 1982.

De Bouer IP, Zeestraten ECM, Lopriore E et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 54.e1-54.e4.

Dubarry M, Charron C, Habibi B et al. Quantification of immunoglobulin classes and subclasses of autoantibodies bound to red cells in patients with and without hemolysis. *Transfusion.* 1993; 33: 446-71.

Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology.* 2006; 22(4): 188-95.

Geaghan SM. Diagnostic Laboratory Technologies for the Fetus and Neonate with Isoimmunization. *Semin Perinatol.* 2011; 35: 148-154.

Harper D, Swingle HM, Weiner CP et al. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 192-200.

Kumpel BM, Manoussaka MS. Placental immunology and maternal alloimmune responses. *Vox Sanguinis.* 2011; 102: 2–12.

Lambin P, Debbia M, Puillandre P et al. IgG1 and IgG3 anti-D in maternal serum and on the RBCs of infants suffering from HDN: relationship with the severity of the disease. *Transfusion.* 2002; 42: 1537-46.

Lindenburt IT; Smits-Wintjens VE; van Klink JM; Verduin E; van Kamp IL; Walther FJ; Schonewille H; Doxiadis II; Kanhai HH; van Lith JM; van Zwet EW; Oepkes D; Brand A; Lopriore E; Long-term neurodevelopmental outcome after

intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(2):141.e1-8.

Lobato G, Reichenheim ME, Coeli MC. SIH-SUS no Monitoramento da Doença Hemolítica Perinatal - *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(3):606-614, mar, 2008^a.

Lobato G, Soncini C. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277: 245-8.

Luban N. The new and the old – Molecular Diagnostics and hemolytic disease of the newborn. *The N Engl J Med* 1993; 329:658-660.

Malta DC, Duarte EC, Almeida MF et al. Lista de causas de mortes evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. *Epidemiol.Serv.Saúde.* 2007; 16(4): 233-44.

Ministério da Saúde. Manual técnico de gestação de alto risco. 4^a edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2000. p. 61.

Moise Jr KJ. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 164-76.

Moise Jr KJ, Argoti P. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 1132-39.

Mollison PL, Klein HG, Anstee DJ. Haemolytic Disease of the fetus and the newborn In: *Mollison`s Blood Transfusion in Clinical Medicine.* 11th edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2005; 496-545.

Novaretti MCZ, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DAF. Estudo de grupos sangüíneos em doadores de sangue caucasóides e negróides na cidade de São Paulo Rev.bras.hematol.hemoter 2000; 22(1):23-32.

Pessoa dos Santos. 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.

Pretlove S, Fox C, Khan K, Kilby M. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-alalysis. BJOG. 2009; 116:1558-67.

Santos MC, Sá C, Gomes Jr SC, Camacho LA, Moreira MA. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. Transfusion. 2013;53:777-82.

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; 27: 168-172.

Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome- Semin fetal neonatal med. 2008; 13: 265-271.

Van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH et al. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 731-7.

Wagle S, Desphande PG. Hemolytic disease of newborn – Medicine Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine Neonatology <http://emedicine.medscape.com/article/974349> download em 24/07/2013.

ANEXO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto Fernandes Figueira

DECLARAÇÃO nº 024/11

Declaramos para os devidos fins que o projeto de pesquisa de autoria de Valeria Seidl Figueira, IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO MATERNO, OBSTÉTRICOS E IMUNOLÓGICOS PARA PREDIÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL, **CAEE-0075.0.008.000-11**, foi aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, CEPIFF/FIOCRUZ.

Trata-se de uma pesquisa que irá utilizar banco de dados, portanto, sem recrutamento voluntário do sujeito da pesquisa e que os documentos foram apresentados. Reiteramos, entretanto que os princípios da Resolução 196/96 devem ser observados e nenhuma informação que identifique o paciente pode ser publicada.

Rio de Janeiro, 03 de outubro de 2011

Dra Maria Elisabeth Lopes Moreira
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – IFF/FIOCRUZ

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – IFF/FIOCRUZ, registrado na CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, em 25 de agosto de 1997, de acordo com o D.O.U. de 10 de outubro de 1996.