

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**ESTUDO DA VARIABILIDADE INTEROBSERVADORES
DAS MEDIDAS ULTRASSONOGRÁFICAS DO
DIÂMETRO BIVENTRICULAR EXTERNO/
COMPRIMENTO DO FÊMUR, NOS MODOS M e B,
EM FETOS DE GESTANTES ISOIMUNIZADAS**

FLÁVIA MAFRA GUIMARÃES E MAGALHÃES

Belo Horizonte
2010

FLÁVIA MAFRA GUIMARÃES E MAGALHÃES

**ESTUDO DA VARIABILIDADE INTEROBSERVADORES
DAS MEDIDAS ULTRASSONOGRÁFICAS DO
DIÂMETRO BIVENTRICULAR EXTERNO/
COMPRIMENTO DO FÊMUR, NOS MODOS M e B,
EM FETOS DE GESTANTES ISOIMUNIZADAS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vitor Leite.

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG**

2010

Aos meus filhos,
Guilherme e Henrique,
e aos meus pais,
Hélade e José Osvaldo.

AGRADECIMENTOS

Durante os últimos dois anos e meio trabalhando nesta dissertação, o apoio de muitos foi importante em vários momentos.

Agradeço a Deus, pelas oportunidades.

Ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite, pela orientação do meu trabalho e por ser um profissional inteiro no que se propõe a fazer.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, pelos ensinamentos e estímulo à vida acadêmica, por meio de sua formidável didática.

À Prof^a. Dr^a. Zilma Nogueira dos Reis, pela análise estatística e entusiasmo contagiante.

À Prof^a. Dr^a. Ana Paula Brum Miranda Lopes e Prof. Dr. Gabriel Costa Osanan, pela coleta de dados.

Aos funcionários do setor administrativo da Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG), da biblioteca Baeta Viana, do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e do banco de sangue do HC/UFMG, pelo atendimento sempre generoso.

Às pacientes, pela confiança.

Aos demais membros do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE), que de alguma forma contribuíram nesta dissertação.

À equipe da “retaguarda”:

Minha mãe, pelo seu sorriso e presença, quando lá eu não posso estar.

Meu pai, por um dia ter me perguntado: por que parar?

Meus filhos, pela alegria e pureza.

Minha avó, Rosinha, pela presença e carinho.

Ao Flávio, por, simplesmente, você.

À Fernanda, pela amizade e tudo mais.

À Luciana, pelo apoio nos momentos difíceis.

À Jane, pelas conversas, pelo conforto e esperança.

À Renata, Alessandra, Lia, Vilma e Tetê, por cuidarem de nós.

“[...] que a importância de uma coisa não se mede com fita métrica
nem com balanças nem barômetros, etc.
Que a importância de uma coisa há que ser medida pelo
encantamento que a coisa produza em nós.”

Manoel de Barros.

RESUMO

A isoimunização materna aos antígenos eritrocitários é doença grave que ainda afeta elevado número de gestantes no Brasil, mesmo já existindo profilaxia para a maioria dos casos. Para diminuir a morbimortalidade perinatal, a propedêutica da anemia fetal irá indicar o tratamento adequado. Devido às complicações relativas aos procedimentos invasivos para acompanhamento fetal (amniocentese e cordocentese), métodos não invasivos foram desenvolvidos com base em estudos da fisiopatologia da doença fetal. O feto anêmico apresenta aumento das câmaras cardíacas, o que pode ser verificado a partir da medida do índice cardiofemoral (diâmetro biventricular externo do coração fetal/ comprimento do fêmur) alterado. É método com acurácia já comprovada em vários trabalhos concluídos no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. No presente estudo, avalia-se a reprodutibilidade do índice cardiofemoral.

Objetivo: estudo da variabilidade interobservadores das medidas ultrassonográficas do diâmetro biventricular externo do coração fetal/ comprimento do fêmur nos modos M e B, em fetos de gestantes isoimunizadas.

Pacientes e métodos: foram acompanhados, quanto à anemia fetal, 18 fetos de 16 gestantes isoimunizadas, no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, por métodos não invasivos, no período de julho de 2008 a abril de 2009. Os exames foram realizados por dois examinadores, no mesmo dia, consecutivamente, os quais mediram o diâmetro biventricular externo do coração fetal pelo modo bidimensional (modo B) e pelo modo movimento (modo M). Apenas um comprimento de fêmur fetal de um dos examinadores foi utilizado para o cálculo do índice cardiofemoral. O aparelho de ultrassom utilizado foi SONOACE 8.800 (MEDSOM®) com sonda setorial de 3,5 Mhz e filtro acústico de 100 Hz. Os métodos estatísticos utilizados foram o cálculo do erro interobservadores, a análise de concordância entre métodos de Bland-Altman e o índice de concordância de kappa.

Resultados: foram realizadas 168 avaliações ultrassonográficas do diâmetro biventricular externo do coração fetal nos modos M e B pelos dois examinadores. Das 56 avaliações em comum realizadas pelos examinadores 1 e 2 no modo M, o erro interobservadores teve média de $6,2\% \pm 5\%$, o *plot* de Bland-Altman demonstrou boa concordância entre as medidas e, a partir do índice de kappa linear, o valor encontrado de 0,5 indica concordância moderada no diagnóstico dilatação cardíaca fetal. No modo B foram 42 avaliações em comum, o erro interobservadores teve média de $5,8\% \pm 7,1\%$, o *plot* de Bland-Altman demonstrou boa concordância entre as medidas e o índice de kappa linear teve valor de 0,43, o que indica concordância moderada.

Conclusão: houve boa concordância entre as medidas ultrassonográficas do diâmetro biventricular externo do coração fetal/ comprimento do fêmur, nos modos M e B, dos examinadores 1 e 2, considerando-se a análise de concordância entre métodos de Bland-Altman. Verificou-se concordância moderada interobservadores no diagnóstico de dilatação cardíaca fetal, considerando-se o índice de concordância de kappa.

Palavras-chave: Isoimunização materna. Anemia fetal. Índice cardiofemoral. Variabilidade interobservadores. Ecocardiografia modo M.

ABSTRACT

The maternal red-cell alloimmunization is a serious disease that still affects a large number of pregnant women in Brazil, even already existing prevention for most cases. To decrease the perinatal morbidity and mortality, the diagnosis of fetal anemia will provide appropriate treatment. Due to complications related to invasive procedures for fetal monitoring (amniocentesis and cordocentesis), noninvasive tests have been developed through studies of the pathophysiology of fetal disease. The anemic fetus presents dilatation of the cardiac chambers, which can be verified by measuring the cardiofemoral index (fetal biventricular outer dimension in diastole / femur length) increased. It is a method with proven accuracy through various works completed in CEMEFE HC / UFMG. The present study evaluates the reproducibility of the cardiofemoral index. **Objective:** To study the interobserver variability of ultrasonographic measurements of fetal biventricular outer dimension in diastole / femur length in M and B modes, in fetuses of pregnant isoimmunized. **Patients and methods:** Eighteen fetuses of sixteen isoimmunized women were followed at CEMEFE HC / UFMG by noninvasive tests, for the diagnosis of fetal anemia, in the period from July 2008 to April 2009. The measurements were performed by two observers on the same day, consecutively, which measured the fetal biventricular outer dimension in diastole by B-mode and M-mode. Only one fetal femur length, of one of the observers was used to calculate the cardiofemoral index. The ultrasound device used was SonoAce 8800 (MEDSOM ®) with a 3.5 MHz sector probe and acoustic filter of 100 Hz. Statistical methods were used to calculate the interobserver error, the analysis of agreement between methods of Bland-Altman and the index of concordance kappa. **Results:** One hundred sixty-eight ultrasounds measurements of fetal biventricular outer dimension in diastole were performed in the M and B modes by the two observers. Of the 56 measurements realized in common by observer 1 and 2 in M mode, the interobserver error was the mean of $6.2\% \pm 5\%$, the Bland-Altman plot showed good agreement between measurements and through the kappa index linear, the mean value of 0.5 indicates a moderate agreement in diagnosing fetal cardiac dilatation. In mode B were 42 measurements in common, the interobserver error was the mean of $5.8\% \pm 7.1\%$, the Bland-Altman plot showed good agreement between the measures and kappa linear index value was 0.43 and indicate a moderate agreement. **Conclusion:** There was good agreement between the ultrasonographic measurements of fetal biventricular outer dimension in diastole / femur length, M and B modes, examiners 1 and 2, considering the analysis of agreement between methods of Bland-Altman. There is a moderate interobserver agreement in the diagnosis of fetal cardiac chambers dilatation, considering the kappa index of concordance.

Key words: Maternal isoimmunization. Fetal anemia. Index cardiofemoral. Interobserver variability. M-mode echocardiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 Ecocardiograma fetal no modo B, visão das quatro câmaras, com desenho esquemático demonstrando o posicionamento do cursor no modo M, no nível das valvas atrioventriculares.....	40
FIGURA 2 Traçado obtido pela ecocardiografia fetal no modo M, com o cursor posicionado no nível das valvas atrioventriculares.....	41
FIGURA 3 Diagrama demonstrando a distribuição das 168 avaliações ultrassonográficas para medir o DBVE, de acordo com examinadores 1 e 2 e os modos M ou B utilizados.....	44

Gráficos

GRÁFICO 1 Diagrama da distribuição das medidas no modo M, pelos examinadores 1 e 2, destacando-se as avaliações em comum.....	45
GRÁFICO 2 Histograma das diferenças entre os valores das medidas do ICF no modo M dos examinadores 1 e 2.....	46
GRÁFICO 3 Dispersão para a diferença e média entre as medidas do ICF no modo M dos examinadores 1 e 2 (<i>plot</i> de Bland-Altman).....	47
GRÁFICO 4 Diagrama da distribuição das medidas no modo B, pelos examinadores 1 e 2, destacando-se as avaliações em comum.....	49
GRÁFICO 5 Histograma das diferenças entre os valores das medidas do ICF no modo B dos examinadores 1 e 2.....	50
GRÁFICO 6 Dispersão para a diferença e média entre as medidas do ICF no modo B dos examinadores 1 e 2 (<i>plot</i> de Bland-Altman).....	51

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Morbidade hospitalar do SUS (por local de internação), Brasil, internação segundo região, doença hemolítica do feto e do recém-nascido no período de abril/09 a abril/10.....	21
TABELA 2 Caracterização das gestantes quanto à idade cronológica e paridade no momento de inclusão no estudo.....	35
TABELA 3 Caracterização das gestantes quanto à idade gestacional no momento de inclusão no estudo.....	35
TABELA 4 Caracterização das gestantes quanto à idade gestacional no momento de cada avaliação ultrassonográfica.....	35
TABELA 5 Distribuição das gestantes por idade, no momento de inclusão no estudo.....	35
TABELA 6 Distribuição das gestantes por paridade, no momento de inclusão no estudo.....	36
TABELA 7 Distribuição das gestantes quanto ao grupo sanguíneo.....	36
TABELA 8 Distribuição das gestantes de acordo com a titulação do teste de Coombs indireto realizado no HC/UFMG, no momento da inclusão no estudo.....	36
TABELA 9 Distribuição das gestantes quanto ao antígeno eritrocitário encontrado no painel de hemácias.....	37
TABELA 10 Distribuição dos valores do índice de Kappa calculado e sua interpretação de acordo com a concordância entre os examinadores.....	43
TABELA 11 Distribuição das 56 avaliações ultrassonográficas, em comum entre os examinadores 1 e 2, do ICF no modo M.....	45
TABELA 12 Correlação entre a diferença das medidas com as medidas de cada examinador individualmente, no modo M.....	48
TABELA 13 Distribuição categórica dos valores do ICF no modo M, entre os examinadores 1 e 2, e análise de concordância de Kappa.....	48
TABELA 14 Distribuição das medidas ultrassonográficas, em comum entre os examinadores 1 e 2, do ICF no modo B.....	49

TABELA 15 Correlação entre a diferença das medidas com as medidas de cada examinador individualmente, no modo B.....	51
TABELA 16 Distribuição categórica dos valores do ICF no modo B, entre os examinadores 1 e 2, e análise de concordância de Kappa.....	52
TABELA 17 Distribuição dos recém-nascidos quanto à idade gestacional (IG) ao nascimento, hemoglobina de sangue de cordão, peso ao nascimento e Apgar no quinto minuto.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Anticorpo
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
ACM	Artéria cerebral média
Ag	Antígeno
BCF	Batimento cardíaco fetal
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CF	Comprimento do fêmur
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTG	Cardiotocografia
D	Diástole
DAV	Diâmetro atrioventricular
DBP	Diâmetro biparietal
DBVE	Diâmetro biventricular externo
DDO	Desvio de densidade óptica
DIF	Diferença
DIVD	Diâmetro interno do ventrículo direito
DIVE	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo
DP	Desvio-padrão
EIO	Erro interobservador
EP	Epicárdio
FIG	Figura
GRAF	Gráfico
g/dL	Grama por decilitro
Hg	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
Ht	Hematócrito
ICF	Índice cardiofemoral
IG	Idade gestacional
IgG	Imunoglobulina G

IgM	Imunoglobulina M
K máx	Kappa máximo
Modo M	Modo movimento
Modo B	Modo bidimensional
O ₂	Oxigênio
pH	Potencial hidrogeniônico
PO ₂	Pressão de oxigênio
PSV	Pico da velocidade sistólica
Rh	<i>Rhesus</i>
RIPSA	Rede interagencial de informações para a saúde
RN	Recém-nascido
S	Sístole
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TAB	Tabela
TIU	Transfusões intrauterinas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerda
VM	Valva mitral
VPN	Valor preditivo negativo
VT	Valva tricúspide

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Definição de isoimunização.....	18
2.2 Incidência.....	18
2.3 Fisiopatologia.....	21
2.3.1 Compartimento materno.....	21
2.3.2 Compartimento fetal.....	22
2.4 Diagnóstico.....	23
2.4.1 Diagnóstico materno.....	23
2.4.2 Diagnóstico fetal.....	24
2.4.2.1 Métodos invasivos para diagnóstico de anemia fetal.....	24
2.4.2.1.1 Amniocentese.....	24
2.4.2.1.2 Cordocentese.....	25
2.4.2.2 Métodos não invasivos para diagnóstico de anemia fetal.....	25
2.4.2.2.1 Cardiotocografia.....	26
2.4.2.2.2 Ultrassonografia.....	26
2.4.2.2.3 Dopplerfluxometria.....	27
2.4.2.2.4 Índice cardiofemoral.....	29
3 OBJETIVO.....	33
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	34
4.1 Pacientes.....	34
4.1.1 Perfil das gestantes estudadas.....	34
4.1.2 Critérios de inclusão das gestantes no estudo.....	37
4.2.3 Critérios de exclusão das gestantes no estudo.....	37
4.2 Métodos.....	38

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

4.2.1 Acompanhamento da gestante isoimunizada.....	38
4.2.2 Os examinadores.....	39
4.2.3 Determinação do índice cardiofemoral.....	39
4.3 Método estatístico.....	41
5 RESULTADOS.....	44
5.1 Total de avaliações realizadas pelos dois examinadores.....	44
5.2 Erro interobservadores das medidas realizadas no modo M.....	45
5.3 Análise do erro interobservadores das medidas ultrassonográficas realizadas no modo M, pela técnica de Bland-Altman.....	46
5.4 Análise de concordância entre o diagnóstico da dilatação cardíaca fetal realizada com medidas realizadas em modo M.....	48
5.5 Erro interobservadores das medidas realizadas no modo B.....	48
5.6 Análise do erro interobservadores das medidas ultrassonográficas realizadas no modo B, pela técnica de Bland-Altman.....	50
5.7 Análise de concordância entre o diagnóstico da dilatação cardíaca fetal realizada com medidas realizadas no modo B.....	52
5.8 Resultado pós-natal dos 18 fetos acompanhados.....	52
6 DISCUSSÃO.....	54
7 CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO E APÊNDICE.....	67

1 INTRODUÇÃO

A anemia fetal causada pela isoimunização materna aos antígenos eritrocitários, principalmente os do complexo *Rhesus* (Rh), ainda é uma doença que afeta gestantes, especialmente em países em desenvolvimento. Apesar da imunoglobulina anti-Rh ter diminuído a incidência da doença, a assistência médica deficiente em nosso país faz com que a profilaxia não seja aplicada corretamente.

Para reduzir a realização de procedimentos invasivos e suas complicações, o Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) vem desenvolvendo uma linha de pesquisas no diagnóstico da anemia fetal a partir de métodos não invasivos.

Entre vários trabalhos realizados nessa linha de pesquisa, pelo menos cinco deles utilizam a medida do diâmetro biventricular externo (DBVE) na detecção da cardiomegalia encontrada nos fetos anêmicos.

Diante da crescente importância do índice cardiofemoral (ICF), ou seja, medida do DBVE dividida pelo comprimento do fêmur, como método não invasivo no diagnóstico da anemia fetal, faz-se necessário um estudo sobre a reprodutibilidade do teste. A reprodutibilidade de um teste determina se ele terá ou não utilidade clínica.

Se houver elevada variabilidade interobservador, o teste provavelmente não terá utilidade clínica ou indica que os observadores requerem aprimoramento, o que deve ser preocupação constante num centro de pesquisa como o CEMEFÉ.

Após nove anos distante da vida acadêmica, encontrei na Obstetrícia, em especial na Medicina Fetal, a oportunidade e a motivação para retomar meu

gosto pelos estudos, com satisfação em saber que no CEMEFE o farei com qualidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição de isoimunização

Cabral (2005a) define a isoimunização materno-fetal, doença hemolítica perinatal ou eritroblastose fetal como doença fetal que cursa com anemia consequente à destruição de hemácias e presença de glóbulos vermelhos nas formas jovens e imaturas na circulação fetal.

O mesmo autor descreve que o contato com antígenos eritrocitários predominantemente antígenos do complexo Rh e alguns casos por antígenos eritrocitários irregulares (Lewis, Kell, Duffy, Kidd e outros) causa a sensibilização materna em duas etapas denominadas respostas primária e secundária (CABRAL, 2002).

A resposta primária seria o aparecimento da imunoglobulina M na circulação materna. Passados três a seis meses aparece a imunoglobulina G, resposta secundária, a qual atravessa a placenta e atinge o feto, promovendo hemólise. Cada antígeno produz resposta específica, com capacidade de hemolisar de forma variável (CABRAL, 2002).

2.2 Incidência

A incompatibilidade Rh ocorre quando uma mulher Rh negativo está grávida de um feto Rh positivo, o que se verifica em 9 a 10% das gestações. Se não for usada alguma medida preventiva, 0,7 a 1,8% das mulheres Rh negativo gestantes de fetos Rh positivo ficarão imunizadas na gravidez, desenvolvendo anticorpos anti-Rh (D) quando expostas ao sangue fetal; 8 a 15% ficarão imunizadas no nascimento, 3 a 5% após aborto (espontâneo ou terapêutico) e 2,1 a 3,4% após amniocentese. A isoimunização incide em 1,5/1.000 nascimentos. Aproximadamente 45% dos casos necessitarão de transfusão intrauterina ou exsanguíneo transfusão para sobreviverem. Há, em média, quatro mortes por essa doença, num total de 100.000 nascimentos. Após a

introdução de novas formas de tratamento na década de 60, a incidência caiu de 40,5 para 14,3 casos por 10.000 nascimentos. Essa doença é responsável por 0,33% de natimortos e mortalidade perinatal (WILLIAMS; WILKINS, 1989).

Antes do advento da vacina RhoGAM® (Ig anti-Rh), aproximadamente um em 150 nascimentos mostrava evidências de doença hemolítica devido à incompatibilidade Rh. Quando uma mulher Rh negativo está grávida de um feto Rh positivo, o risco de desenvolver eritroblastose fetal deve ser considerado (ROTE, 1982). A maioria das mulheres não desenvolverá títulos circulantes de anticorpos (Ac) anti-Rh antes de prévia exposição a antígenos (Ag) eritrocitários Rh positivo (WILLIAMS; WILKINS, 1989).

A sensibilização por Ag Rh poderá ser encontrada em parto de criança ABO-compatível Rh positivo quando a separação da placenta resultar em sangramento feto-materno, o que se dá durante ou imediatamente após cerca de 50% dos partos normais. Na metade deles, 0,1 mL ou menos de sangue fetal atinge a circulação materna, levando à incidência de imunização antes de seis meses após o parto em 3% dos casos. Se mais de 0,1 mL entra na circulação materna, a imunização atingirá 14% dos casos (ROTE, 1982).

Para todas as mulheres Rh negativo, independentemente da quantidade de sangramento transplacentário, o risco de ser sensibilizada pela primeira gravidez ABO-compatível Rh positivo é de 7 a 8%. O risco de sensibilização durante a segunda gravidez é de 15 a 16% (ROTE, 1982).

A incompatibilidade ABO parece conferir proteção parcial à sensibilização Rh. Se a primeira gravidez é de um feto ABO-incompatível Rh positivo, a incidência de sensibilização pelo Rh é de apenas 1,5 a 3%. Isto parece ser devido às iso-hemaglutininas presentes anteriormente, que reagem com os Ags ABO das células fetais, removendo-as rapidamente da circulação materna e, com isso, diminuindo a dose efetiva de Ag Rh fetal (BOWMAN, 1994).

Segundo Bowman (1994), 8 a 9% de mães de recém-nascidos Rh positivo e ABO-compatível não tinham anticorpos anti-Rh detectáveis após seis meses do

parto, mas se imunizavam após exposição ao próximo feto Rh positivo. O risco de uma mulher Rh negativo ser imunizada durante a gravidez após 28 semanas ou três dias após o parto é de 1,6%. Esse grupo representa 12% de todas as mulheres Rh negativo que seriam imunizadas em gravidez com feto Rh positivo. Em casos de abortos espontâneos, as mulheres Rh negativo serão imunizadas em 1,1 a 4,3% dos casos; e em abortos terapêuticos com 20 semanas o risco é de 4 a 5%. Esse risco em abortos entre seis e oito semanas é pouco mais baixo e aumenta entre 10 e 12 semanas.

A sensibilização é constatada em 16% das gestações a termo numa gestante Rh negativo e feto Rh positivo (CABRAL, 2002). Os principais antígenos envolvidos são os do complexo *Rhesus* (CDE), predominando o D. Diante de complicações hemorrágicas, o risco de sensibilização aumenta.

Nos Estados Unidos, a proporção de fetos em risco de anemia devido à doença hemolítica perinatal é estimada em 35/10.000 nascidos vivos. Cabral (2005a) refere que 90% deles desenvolvem anemia leve a moderada e 10% anemia em grau acentuado, que requer tratamento intraútero.

A TAB. 1 apresenta os dados do Ministério da Saúde do Brasil quanto ao número de casos de internação hospitalar da doença hemolítica do feto e do recém-nascido no período de um ano. Foram 2.561 casos da doença (BRASIL, 2010). Considerando-se a média de 3 milhões de partos/ano no Brasil (RIPSA, 2007), a prevalência estimada de gestações complicadas pela doença hemolítica perinatal no Brasil é atualmente de 0,08%, taxa provavelmente subestimada.

TABELA 1

Morbidade hospitalar do SUS (por local de internação), Brasil, internação segundo região, doença hemolítica do feto e do recém-nascido no período de abril/09 a abril/10

Região	Internações
Norte	190
Nordeste	519
Sudeste	1130
Sul	354
Centro Oeste	368
Total	2.561

Fonte: Brasil (2010). SUS: Sistema Único de Saúde.

2.3 Fisiopatologia

2.3.1 Compartimento materno

O antígeno D, conforme Cabral (2005a), conferirá ao indivíduo a classificação Rh positivo ou negativo, dependendo da sua presença ou ausência no revestimento da hemácia. Aproximadamente 1 mL de sangue incompatível em contato com o indivíduo permite quase que certamente a sensibilização imunológica.

O indivíduo Rh negativo, ao entrar em contato com o antígeno incompatível (D), após três a quatro semanas desenvolve a resposta primária, na qual a imunoglobulina M (IgM) é sintetizada e não atravessa a placenta. A resposta secundária inicia-se após quatro meses, é permanente e mediada pela imunoglobulina G (IgG), a qual atravessa a placenta. Se nesse momento, numa gestante, houver contato com sangue fetal Rh positivo, ele será hemolisado, instalando-se a doença no feto (CABRAL, 2005a).

2.3.2 Compartimento fetal

Bowman (1994) reporta que na sexta semana de vida intrauterina já existem antígenos Rh presentes nas hemácias fetais. Na oitava semana, inicia-se a eritropoiese no fígado e no baço. No sexto mês de gravidez, a produção de hemácias ocorre na medula e no timo, para no termo ser produzida somente na medula óssea. Se o feto perder sangue ou houver hemólise (anemia fetal), a eritropoiese extramedular pode persistir e ser intensa. A destruição das hemácias fetais Rh positivo pelos anticorpos maternos do grupo Rh (antiD IgG), levando à anemia, estimula significativa produção e concentração de eritropoietina. A medula óssea responde com a produção de eritrócitos. Se a destruição continuar e a capacidade medular for excedida, começa a produção extramedular de eritrócitos no fígado, baço (hepatoesplenomegalia) e até rins, suprarrenais e mucosa intestinal. Com o aumento da produção, a maturação dos eritrócitos é insuficiente, permanecendo na circulação fetal muitas células vermelhas nucleadas, o que se chama eritroblastose fetal.

Com os mecanismos compensatórios exacerbados, o fígado fetal e o baço aumentam de tamanho, como resultado da presença de eritroblastos. A arquitetura normal fica distorcida com a compressão dos hepatócitos normais e dos canais vasculares normais por cordões de precursores hematopoiéticos. Como consequência, a circulação intra-hepática é impedida e a pressão no sistema venoso portal aumenta. A hipertensão portal resulta em transudação de fluido para dentro da cavidade peritoneal (ascite). Com o avanço da doença, a albumina plasmática diminui devido à perda de células hepáticas e perfusão local prejudicada. Isto causa a queda da pressão oncótica tecidual, resultando em transudação do fluido intravascular para o espaço extravascular (edema) (MANNING, 2000). Geralmente, o feto torna-se hidrópico quando o déficit de hemoglobina atinge valores iguais ou superiores a 7 g/dL (NICOLAIDES; SADOVSKY; CETIN, 1989).

No feto anêmico o débito cardíaco aumenta para manter a oxigenação adequada dos tecidos. Há correlação entre a gravidade da anemia fetal e o aumento do débito cardíaco. Os mecanismos que causam o aumento do débito

cardíaco não estão totalmente esclarecidos. Dois fatores são sugeridos: primeiro, a diminuição da viscosidade do sangue levando ao aumento do retorno venoso e da pré-carga cardíaca; e, segundo, vasodilatação periférica devido à queda da oxigenação sanguínea e, com isso, redução da pós-carga cardíaca (RIZZO; ARDUINI; ROMANINI, 1992). O estado hiperdinâmico leva ao aumento do volume de ejeção ventricular para compensar a hipóxia relativa. Para isso, ocorrerá a dilatação das câmaras cardíacas do feto (HANAN *et al.*, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2005).

2.4 Diagnóstico

2.4.1 Diagnóstico materno

O diagnóstico da isoimunização materna inicia-se na anamnese do pré-natal. Segundo Corrêa e Corrêa (2004), devem-se investigar histórias de transfusão, cirurgias, história obstétrica, evolução dos recém-nascidos, icterícia neonatal, fototerapia, transfusão ou exsanguíneo transfusão neonatal, hidropisia fetal, natimortos, histórias de abortamentos, curetagens, realização ou não de imunoglobulina anti-Rh após procedimento obstétrico.

A determinação do grupo sanguíneo e do fator Rh da gestante na primeira consulta de pré-natal faz parte da rotina de rastreamentos. Cabral (2005a) ressalta que se a gestante for Rh negativo, o grupo sanguíneo e o fator Rh do pai do feto devem ser determinados. Se o casal for de tipos incompatíveis, deve-se solicitar o teste de Coombs indireto quantitativo e qualitativo, o qual determinará a presença ou não de anticorpos no sangue materno e sua titulação.

As gestantes Rh positivo que já receberam transfusão de sangue devem realizar o coombs indireto para excluir a sensibilização por antígenos irregulares que não pertencem ao sistema Rh. O teste de Coombs é inespecífico e torna-se positivo em todos os casos de existência de anticorpos contra antígenos eritrocitários. Ainda para Cabral (2005a), com o teste de

Coombs indireto positivo deve-se solicitar o painel de hemácias da grávida, o qual revelará o tipo de anticorpo responsável pelo resultado positivo. Os antígenos de superfície eritrocitária são: os do complexo Rh (D, Cc, Ee), Kidd, Kell, Duffy, Y e outros. Quando a sensibilização materna for múltipla, a isoimunização será mais grave, assim como o prognóstico fetal.

2.4.2 Diagnóstico fetal

2.4.2.1 Métodos invasivos para diagnóstico de anemia fetal

2.4.2.1.1 Amniocentese

A amniocentese foi descrita por Bevis, em 1956, como método capaz de avaliar as condições do acometimento fetal pela isoimunização materna. Segundo Cabral (2005a), ela é indicada quando o teste de Coombs indireto for superior a 1/8, com idade gestacional até 36 semanas e história de mau passado obstétrico. Esse autor destaca que quando ocorre a hemólise fetal, o metabolismo do heme leva ao acúmulo de bilirrubina e sua eliminação pela urina fetal para o líquido amniótico. A espectrofotometria do líquido amniótico estima a concentração de bilirrubina nesse líquido a partir do desvio de densidade óptica (DDO) detectada no espectrofotômetro.

O gráfico desenvolvido por Liley (1961) e posteriormente modificado por Robertson (1966) correlaciona o delta DO-450 com a idade gestacional. Os gráficos são zonas que determinam a gravidade da doença fetal. Robertson (1966) enfatiza que se a imunização materna for constatada, indicará o estudo do líquido amniótico.

A predição da gravidade da doença não é quantitativa, apenas identifica o melhor momento da indução do parto, para evitar morte intauterina ou criança gravemente acometida. Cabral (2005a) preconiza que quando analisadas com metodologia adequada, possuem acurácia de 95% em predizer o acometimento fetal a partir de 27 semanas de gestação. Queenan *et al.* (1993)

desenvolveram um gráfico que tem demonstrado acurácia satisfatória para fetos com menos de 27 semanas.

Os riscos maternos da amniocentese são mínimos. De acordo com Bowman (1994), se os cuidados técnicos forem apropriados, o risco de infecção é quase nenhum. Foram descritos raros casos de trabalho de parto pré-termo e descolamento de placenta. Alguns riscos para o feto são o trauma direto da agulha, trauma placentário com hemorragia, aumento dos títulos de anticorpos e consequente aumento da hemólise e, muito raramente, exsanguinação fetal. A contaminação da amostra do líquido amniótico com sangue fetal ou materno, mecônio, exposição do líquido à luz, urina materna, ascite fetal e algumas malformações fetais pode interferir nos resultados do delta DO.

2.4.2.1.2 Cordocentese

A cordocentese começou a ser realizada em meados dos anos 80, com a evolução da ultrassonografia. Cabral (2005a) salienta que a cordocentese determina de forma direta a concentração de hemoglobina e hematócrito fetais, além de reticulócitos, bilirrubinas e coombs direto. O risco de mortalidade fetal traumática está na marca de 1% dos procedimentos (BOWMAN, 1994). É necessário pessoal treinado para sua realização, existindo risco de hemorragia feto-materna e agravamento das condições fetais, sofrimento fetal agudo, hematoma no cordão umbilical, amnionite e descolamento prematuro de placenta (CORRÊA; CORRÊA, 2004).

A anemia é classificada em grave se houver déficit de hemoglobina maior ou igual a 5 g/dl. Se o déficit de hemoglobina for maior ou igual a 2 g/dl e menor do que 5 g/dl, a anemia será classificada como moderada. Os fetos sem anemia podem ter déficits de hemoglobina inferiores a 2 g/dl (CABRAL, 2005a).

2.4.2.2 Métodos não invasivos para diagnóstico de anemia fetal

Diante das complicações relacionadas aos métodos invasivos no diagnóstico da anemia fetal na isoimunização materna, pesquisadores começaram a desenvolver estudos para utilização de métodos não invasivos para esse diagnóstico. Os métodos foram surgindo, progressivamente evoluindo e substituindo uns aos outros.

2.4.2.2.1 Cardiotocografia

Em estudo que examinou a relação entre hemoglobina fetal, pressão de oxigênio (PO_2) ou oxigênio (O_2) sanguíneo e o batimento cardíaco fetal (BCF) alterados nos fetos em gestação de isoimunizadas, Nicolaidis, Sadovsky e Cetin (1989) observaram que fetos não reativos, comprometidos e com cardiotocografia (CTG) alterada são mais relacionados com fetos anêmicos (déficit de hemoglobina maior que 2 g/dL) do que não anêmicos. A associação entre CTG alterada e anemia fetal parece ser mediada pela alteração na oxigenação do feto e não pelo déficit de hemoglobina. O valor da CTG é reduzido antes da 28ª semana de gestação devido à imaturidade da inervação do coração fetal.

2.4.2.2.2 Ultrassonografia

De Vore, Siassi e Platt (1985) sugeriram que o derrame pericárdico é a primeira manifestação de acúmulo de líquido no feto que desenvolverá hidropisia. A tecnologia fez ser possível uma imagem precisa do coração fetal com ecocardiografia em tempo real no modo movimento (modo M).

Examinando os achados ultrassonográficos como índices de doença hemolítica grave, Nicolaidis *et al.* (1988) apuraram alterações na placenta, fígado e coração fetais. Essas alterações são consideradas lógicas, ao se examinar a fisiopatologia da doença: hepatoesplenomegalia, aumento da espessura placentária e hidropisia fetal. Na ausência de hidropisia fetal, nenhum parâmetro se mostrou bom o suficiente para distinguir anemia moderada e grave. Estudos preliminares sugerem que medidas da velocidade do fluxo

sanguíneo fetal e a análise da forma das ondas podem ajudar, mas elas não são suficientes para estimar o nível da anemia.

Estudo avaliando a espectrofotometria do líquido amniótico e observações ultrassonográficas (biometria fetal, espessura placentária, índice de líquido amniótico, edema, hepatomegalia, esplenomegalia, cardiomegalia e ascite), que são medidas indiretas do processo anêmico, foi realizado por Reece *et al.* (1989). Foi feito acompanhamento clínico de gestantes isoimunizadas, registrando-se que, apesar dos dois métodos terem valores preditivos negativos (VPN) altos, nenhum deles apresentou boa predição em relação às complicações neonatais quando utilizados sozinhos ou associados.

Medearis *et al.* (1994) concluíram que o uso da ultrassonografia para detectar derrame pericárdico em gestações com a isoimunização identificou um grupo de pacientes que poderia ser seguramente acompanhado sem exames invasivos. Esse manejo eliminou o uso da amniocentese para DO-450 e diminuiu a alta porcentagem de cordocentese e transfusões intrauterinas (TIU) iniciais.

2.4.2.2.3 Dopplerfluxometria

O efeito da anemia fetal na circulação venosa, arterial e intracardíaca foi investigado por Hecher *et al.* (1995). A anemia fetal está associada à circulação hiperdinâmica nos vasos arteriais e venosos. Apesar de, mesmo na anemia grave, não terem encontrado evidência de falência cardíaca congestiva nem comprovarem contribuição clínica útil no estudo do doppler venoso e intracardíaco no manejo da anemia fetal por isoimunização, os autores propuseram mecanismos para o desenvolvimento da hidropisia fetal na isoimunização: aumento da pressão hidrostática devido à falência cardíaca congestiva; diminuição do plasma extravascular devido à lesão endotelial induzida pela hipóxia; hipertensão venosa portal e umbilical devido à distorção do parênquima hepático como consequência da infiltração esplênica por tecido

hematopoiético; e diminuição da pressão coloidosmótica devido à hipoproteinemia como consequência da produção diminuída do fígado.

O estudo da dopplerfluxometria fetal começou a ter valor crescente no acompanhamento ao feto. Desde o início desta década, o pico da velocidade sistólica (PSV) da artéria cerebral média (ACM) tem sido um dos mais importantes marcadores não invasivos de anemia fetal moderada e grave, em fetos sem hidropisia nas gestações de mulheres isoimunizadas. Essa artéria foi selecionada porque responde rapidamente à hipoxemia, devido à grande dependência do tecido cerebral por oxigênio. A ACM é facilmente visualizada com ângulo próximo de 0° entre a sonda do ultrassom e a direção do fluxo sanguíneo; e essa medida tem reduzida variabilidade intra e interobservador (MARI, 2000).

Divakaran *et al.* (2001) realizaram estudo em gestantes isoimunizadas para estimarem o valor do diagnóstico ultrassonográfico e ao doppler na evolução e predição da anemia fetal, segundo alterações hemodinâmicas. Na época, a literatura publicada sobre técnicas não invasivas para predizer a anemia fetal era metodologicamente pobre e era preciso a aproximação da evolução dessa técnica. Recomendaram rigorosa pesquisa antes de praticá-las.

Alguns estudos confirmaram a importância do PSV da ACM no acompanhamento dos fetos das gestantes isoimunizadas. Mari *et al.* (2002) encontraram sensibilidade de 88 a 100% na correlação entre a hemoglobina fetal e o PSV (ACM), o qual se torna mais acurado quando a anemia se agrava. Sheier *et al.* (2004) acompanharam clinicamente gestantes isoimunizadas e observaram que um ponto de corte no PVS (ACM) na média $\pm 1,5$ desvio-padrão (DP) pode identificar precisamente todos os casos de fetos com anemia grave, com baixo grau de falso-positivos. Num estudo retrospectivo, McLean *et al.* (2004) avaliaram as crianças de mulheres isoimunizadas que foram acompanhadas clinicamente em suas gravidezes com o PVS (ACM) e referiram que os valores elevados identificaram aqueles fetos com anemia significativa com baixas taxas de falso-positivos, o que dá suporte ao seu uso. Afirmaram que os testes não invasivos para monitorar as gestações isoimunizadas, se

tiverem confiabilidade, diminuem o número de procedimentos invasivos e suas complicações.

Alguns testes não invasivos para predição da anemia fetal em gestantes isoimunizadas foram comparados por Dukler *et al.* (2003), para identificarem o momento certo da realização de procedimentos invasivos e da primeira transfusão intrauterina. Em seu estudo, no doppler da ACM, o PSV foi o melhor preditor da anemia fetal (100%), seguido da velocidade máxima do fluxo da veia umbilical intra-hepática (83%). O perímetro do baço e o comprimento do fígado tiveram as sensibilidades mais baixas, 66 e 33%, respectivamente.

A predição da anemia fetal grave após transfusão é menos acurada que em fetos não transfundidos. O PSV (ACM) não é útil em predizer anemia grave em fetos que já fizeram duas transfusões prévias (SHEIER *et al.*, 2006).

Realizou-se revisão sistemática da literatura entre os anos 2000 e 2008, para avaliar o valor do diagnóstico ultrassonográfico e da dopplerfluxometria na evolução da anemia fetal. Os estudos foram selecionados segundo a acurácia dos parâmetros fetais ultrassonográficos ou pelo doppler e foram comparados com um padrão de referência (hemoglobina fetal na TIU ou hemoglobina do recém-nascido - RN). O índice cardiofemoral, PSV da artéria esplênica e o ângulo de desaceleração da ACM demonstraram-se promissores, sendo necessárias mais pesquisas. O PSV (ACM) destacou-se por ter sensibilidade e especificidade semelhantes ao da densidade óptica da amniocentese, com a vantagem de ser método não invasivo, sem riscos para a gestação, portanto, já a substituiu no rastreamento da anemia fetal em gestações de alto-risco (PRETLOVE *et al.*, 2009).

2.4.2.2.4 Índice cardiofemoral

A medida do DBVE, no modo M, foi investigada por De Vore, Siassi e Platt (1984), que criaram um nomograma correlacionando-o ao diâmetro biparietal (DBP). Posteriormente, o comprimento do fêmur foi utilizado para determinar o

crescimento somático do feto (DE VORE; SIASSI; PLATT, 1985), pois quando existem alterações no tamanho da cabeça fetal, ocasionalmente o DBP não reflete crescimento fetal normal. Por essa razão, o comprimento do fêmur (CF) é útil em determinar se a medida da dimensão cardíaca está normal ou não. O uso dessa inovação é muito importante quando existe alguma anomalia no sistema nervoso central (SNC) e a evolução do sistema cardiovascular é necessária.

Em pacientes com isoimunização a medida do DBVE fetal no percentil 95 ou acima disso foi associada à boa proximidade com anemia neonatal e transfusão. Mas essa medida não foi sensível o suficiente para ser usada como único parâmetro para prever o comprometimento neonatal desses fetos. Ela pode ser útil como método não invasivo adjuvante no manejo das gestações de isoimunizadas (OUZOUNIAN *et al.*, 1997).

Barcelos (2003), na sua dissertação de mestrado, avaliou a acuidade do ICF na predição de anemia fetal por antígenos eritrocitários. O ICF foi obtido pela razão entre a medida do DBVE e a medida do comprimento do fêmur (CF). O autor verificou correlação inversa e significativa entre esse índice e a hemoglobina fetal. O valor de 0,60 foi considerado o melhor ponto de corte capaz de prever a anemia fetal, com equilíbrio entre a sensibilidade (80,85%) e a especificidade (83,13%). Concluiu que o ICF teve boa acuidade para indicar a anemia fetal por antígenos eritrocitários. Assim, fetos de gestantes isoimunizadas que exibem esse índice acima de 0,60 devem apresentar concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL.

Escore composto de métodos não invasivos para a predição de anemia fetal foi desenvolvido por Apocalypse (2003) em sua tese de doutorado na Faculdade de Medicina da UFMG. Foram utilizados a cardiocografia, a ultrassonografia e o doppler venoso e arterial. O valor atribuído a cada uma das variáveis escolhidas para a composição do escore foi determinado a partir do cálculo de seu risco relativo em relação ao valor da hemoglobina fetal. O ICF foi incluído nesse escore e valores de 0,60 ou mais foram considerados alterados. O escore desenvolvido permitiu diagnosticar a anemia fetal com hemoglobina

inferior a 10 g/dL, assim como programação da terapia fetal (transfusão ou interrupção da gestação) sem o uso de métodos diagnósticos invasivos.

Existe correlação inversa entre a concentração da hemoglobina no sangue fetal e a medida do DBVE, independentemente da idade gestacional. Esse achado de Rodrigues *et al.* (2005) sugere que o DBVE poderá vir a ser marcador ecográfico de predição do nível de hemoglobina de fetos de gestantes isoimunizadas.

Em tese de doutorado na UFMG, Lage (2004) descreveu o comportamento hemodinâmico progressivo do feto anêmico a partir do ICF e da dopplerfluxometria da artéria aorta, da artéria cerebral média, da veia cava inferior e do ducto venoso em fetos de gestantes isoimunizadas por antígenos eritrocitários. Concluiu-se que é possível, com métodos propedêuticos não invasivos, inferir o nível de hemoglobina do feto e estudar o comportamento hemodinâmico progressivo do feto anêmico.

O ICF e o potencial hidrogeniônico (pH) no sangue fetal exibiram correlação linear inversa estatisticamente significativa, ou seja, à medida que o ICF aumentou, refletindo piora do processo anêmico, ocorreu acidemia fetal (KRETTLI, 2006). Não foi possível determinar o ICF como preditor de acidemia fetal, porém no ponto de corte de 0,64 foi possível realizar-se o rastreamento de risco da anemia.

No acompanhamento a 60 fetos de gestantes com diagnóstico de isoimunização por antígenos eritrocitários, Hanan *et al.* (2008) constataram correlação direta e significativa entre as medidas do DBVE, do diâmetro atrioventricular (DAV) e da circunferência cardíaca fetal e o déficit de hemoglobina. No mesmo estudo, avaliaram-se as repercussões da sobrecarga funcional representada pelo estado anêmico no coração fetal e verificou-se que esse órgão responde à anemia com adaptações circulatórias que incluem o aumento do DBVE e do DAV, que conduzem ao aumento cardíaco global. Foi demonstrada relação direta entre os parâmetros estudados, isto é, quanto maiores as medidas cardíacas avaliadas, mais alta a intensidade da anemia.

O valor do ICF é considerado alterado quando o resultado é $\geq 0,59$. Esse marcador foi desenvolvido com o intuito de complementar a predição não invasiva da anemia fetal grave. O ICF apresenta sensibilidade de 87,2% e valor preditivo negativo de 88,7% para fetos não transfundidos (CABRAL *et al.*, 2008). O índice cardiofemoral pode ser um marcador não invasivo de anemia fetal grave em fetos de alto risco, com ou sem transfusão prévia (CABRAL *et al.*, 2005b).

3 OBJETIVO

Avaliar a variabilidade interobservadores das medidas ultrassonográficas do DBVE/ CF, nos modos M e B, em fetos de gestantes isoimunizadas.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Trata-se de um estudo descritivo e prospectivo, no qual foram incluídas 16 pacientes gestantes com isoimunização por antígenos eritrocitários, acompanhadas no Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do HC/UFMG no período de julho de 2008 a abril de 2009. Essas pacientes foram acompanhadas para diagnóstico não invasivo de anemia em 93 exames ultrassonográficos. Os dados foram armazenados no banco de dados do presente estudo e posteriormente completados por pesquisa dos prontuários no SAME do HC-UFMG e consultas no banco de sangue do Hospital.

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, colegiado de pós-graduação da Ginecologia e Obstetrícia e Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG, tendo sido respeitados os princípios para pesquisa em seres humanos (ANEXO A).

4.1.1 Perfil das gestantes estudadas

As gestantes eram provenientes do pré-natal do CEMEFÉ HC-UFMG, sendo informadas quanto ao objetivo, à segurança e aos tipos de exames propostos para a realização do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). O pré-natal dessas gestantes foi realizado de acordo com o protocolo do CEMEFÉ HC/UFMG.

As 16 gestantes foram caracterizadas quanto à idade materna, idade gestacional no momento de inclusão no estudo e no momento de cada exame (TAB. 2, 3 e 4).

TABELA 2

Caracterização das gestantes quanto à idade cronológica e paridade no momento de inclusão no estudo

Características	Média ± Desvio-padrão	Amplitude
Idade materna (anos)	30,4 ± 4,4	24 – 39
Paridade	2,1 ± 1,9	0 – 6

n=16.

TABELA 3

Caracterização das gestantes quanto à idade gestacional no momento de inclusão no estudo

Característica	Média ± Desvio-padrão	Amplitude
Idade gestacional (semanas)	27,7 ± 3,7	22 - 33

n=16.

TABELA 4

Caracterização das gestantes quanto à idade gestacional no momento de cada avaliação ultrassonográfica

Característica	Média ± Desvio-padrão	Amplitude
Idade gestacional (semanas)	32 ± 4	22 - 39

n=93.

Nas TAB. 5, 6, 7 e 8 as gestantes estão distribuídas quanto às frequências de idade, paridade, grupo sanguíneo e teste de Coombs indireto, no momento de inclusão no estudo.

TABELA 5

Distribuição das gestantes por idade, no momento de inclusão no estudo

Idade	Frequência	Percentual
20 a 24 anos	2	12,50
25 a 29 anos	5	31,25
30 a 34 anos	7	43,75
35 a 39 anos	2	12,50
Total	16	100,00

n=16.

TABELA 6

Distribuição das gestantes por paridade, no momento de inclusão no estudo

Paridade	Frequência	Percentual
0	2	12,50
1	7	43,75
2	2	12,50
≥3	5	31,25
Total	16	100,00

n=16.

TABELA 7

Distribuição das gestantes quanto ao grupo sanguíneo

Grupo sanguíneo	Frequência	Percentual
O	6	37,50
A	6	37,50
B	3	18,75
AB	1	6,25
Total	16	100,00

n=16.

TABELA 8

Distribuição das gestantes de acordo com a titulação do teste de Coombs indireto realizado no HC/UFMG, no momento da inclusão no estudo

Coombs indireto	Frequência	Percentual
1:1	1	6,25
1:8	3	18,75
1:16	3	18,75
1:32	1	6,25
1:64	1	6,25
1:128	2	12,50
1:256	3	18,75
1:512	0	0,00
1:1024	1	6,25
1:2048	1	6,25
Total	16	100,00

n=16.

A TAB. 9 apresenta a distribuição das gestantes quanto aos antígenos eritrocitários encontrados no painel de hemácias. Uma das pacientes não tinha o dado disponível no prontuário da gestante e do RN, nem no banco de sangue.

TABELA 9
Distribuição das gestantes quanto aos anticorpos
anti-eritrocitários encontrados no painel de hemácias

Painel de hemácias	Frequência	Percentual
ANTI-D	4	26,66
ANTI-D + ANTI-C	6	40,00
ANTI-D + ANTI-C + ANTI-KELL	1	6,67
ANTI-Le-b	2	13,33
ANTI-D + ANTI-Cc	1	6,67
Nenhum Ac	1	6,67
Total	15	100,00

n=15.

4.1.2 Critérios de inclusão das gestantes no estudo

Gestantes inscritas no pré-natal do CEMEFE devido ao teste de Coombs indireto positivo, posteriormente confirmado ou não, que iniciaram e/ou fizeram o acompanhamento com exames não invasivos para investigação de anemia fetal.

4.2.3 Critérios de exclusão das gestantes no estudo

- Malformações fetais que interferissem nas medidas do coração e do comprimento do fêmur.
- Falha no preenchimento de dados no banco de dados, que impossibilitassem a caracterização da paciente.

4.2 Métodos

4.2.1 Acompanhamento da gestante isoimunizada

O protocolo de acompanhamento pré-natal do CEMEFE-UFMG foi utilizado para as gestantes selecionadas neste estudo. O mesmo preconiza:

- anamnese detalhada;
- grupo sanguíneo e fator Rh materno e paterno;
- coombs indireto quantitativo à admissão; a seguir, quinzenal ou mensal;
- painel de hemácias para determinar o anticorpo envolvido na sensibilização materna;
- ultrassonografia periódica;
- PVS-ACM e ICF: realizados em todas as gestações a partir de 22 semanas, com repetição quinzenal até 30 semanas e semanal a partir de então até o parto. Nos fetos com alto risco de anemia fetal o exame é realizado semanalmente (passado obstétrico desfavorável com natimorto, hidropisia fetal, necessidade de transfusão em gestações anteriores ou na atual, coombs indireto $\geq 1:256$ ou seu aumento acima de dois títulos, alterações no PVS-ACM ou ICF não confirmados no exame subsequente). Deve-se repetir o exame no dia seguinte, caso algum parâmetro esteja alterado;
- cordocentese, entre 20 e 34 semanas: indicada se hidropisia fetal ou PVS-ACM ou ICF alterados. Determinar hemoglobina e grupo sanguíneo fetal;
- TIU realizada até 34 semanas quando o déficit de hemoglobina fetal é > 5 g/dL;
- interrupção de gestação dos fetos transfundidos: 34 semanas;
- interrupção de gestação dos fetos não transfundidos: 37-38 semanas. Se houver alteração do ICF ou PVS-ACM acima de 34 semanas, está indicada a interrupção imediata da gestação;

- corticoterapia para maturação pulmonar fetal está indicada nas interrupções abaixo de 36 semanas;
- fenobarbital sete dias antes do parto está indicado nas interrupções eletivas.

4.2.2 Os examinadores

Os examinadores do estudo são ginecologistas e obstetras, ultrassonografistas do CEMEFE do HC-UFMG. O examinador 1 tem experiência ultrassonográfica superior a dois anos e o examinador 2 tem experiência superior a 10 anos.

4.2.3 Determinação do índice cardiofemoral

Os exames de ultrassom foram realizados na Maternidade Otto Cirne, utilizando-se o aparelho de US SONOACE 8000 EX (MEDSOM®) com sonda setorial de 3,5 MHz e filtro acústico de 100 Hz.

Em todos os fetos foram realizadas as medidas ecográficas do DBVE e do comprimento do fêmur.

A metodologia para determinação dessas medidas é descrita a seguir:

- As pacientes foram colocadas em posição de *semi-fowler*, com cabeceira da cama elevada em 30°.
- Primeiramente, com transdutor no modo bidimensional (modo B), foi obtida imagem ultrassonográfica do coração fetal, no plano transversal do tórax, sob visão das quatro câmaras, congelando-se a imagem em diástole cardíaca.
- Fez-se a medida do DBVE no nível das valvas atrioventriculares, entre os epicárdios direito e esquerdo.
- A seguir, ainda sob a visão das quatro câmaras, com o septo interventricular perpendicular ao transdutor, posicionou-se o cursor do

modo M no nível das valvas atrioventriculares, obtendo-se o traçado das ondas e congelando-se a imagem (FIG. 1).

- Realiza-se nova medida do DBVE, agora no modo M, entre os epicárdios direito e esquerdo, no nível das valvas atrioventriculares, no momento da diástole (DE VORE; SIASSI; PLATT, 1984) (FIG. 2).
- A medida do comprimento do fêmur (CF) é determinada ao longo do eixo longitudinal da diáfise, excluindo-se a epífise distal.

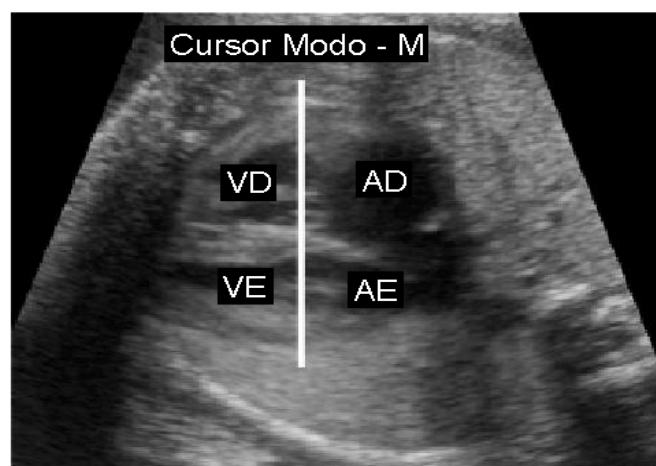


FIGURA 1 – Ecocardiograma fetal no modo B, visão das quatro câmaras, com desenho esquemático demonstrando o posicionamento do cursor no modo M, no nível das valvas atrioventriculares.

VD=ventrículo direito; VE= ventrículo esquerdo; AD= átrio direito e AE= átrio esquerdo.

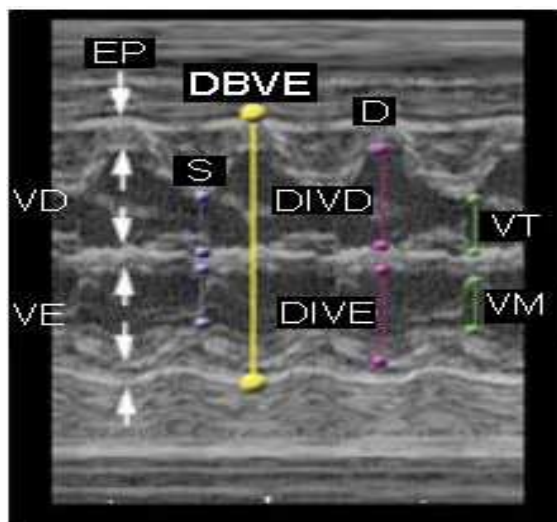


FIGURA 2 – Traçado obtido por ecocardiografia fetal no modo M, com o cursor posicionado no nível das valvas atrioventriculares.

Observar a indicação da medida do diâmetro biventricular externo (DBVE), correspondendo à distância entre os dois epicárdios (EP).

D= diástole; S= sístole; VD= ventrículo direito; VE= ventrículo esquerdo; VT= valva tricúspide; VM= valva mitral; DIVD= diâmetro interno VD e DIVE= diâmetro interno VE.

Os examinadores realizaram os exames no mesmo dia, em momentos diferentes, sem que um assistisse à avaliação do outro. A ordem para realização dos exames não foi preestabelecida. A paciente foi examinada pelos dois, num intervalo variável entre 20 minutos até por volta de uma hora. Ambos realizaram as medidas do DBVE no modo B e no modo M, quando assim foi possível. Em alguns fetos, cujas posições intraútero impossibilitassem a realização de determinada medida, em especial do DBVE no modo M, foi utilizada apenas a medida tecnicamente possível no modo B, ou vice-versa.

O cálculo do ICF foi, então, realizado caso a caso para o modo M e o modo B, utilizando-se apenas uma medida do CF daquela paciente, obtida por um dos examinadores.

4.3 Método estatístico

Não foi possível realizar o cálculo amostral, pois não foram encontrados na literatura trabalhos que fizessem a comparação interobservadores de tais medidas. Foi proposto, então, um estudo-piloto com 30 medidas, o qual resultou, no período de tempo desta pesquisa, em mais medidas, o que só melhora a qualidade dos resultados.

Para o estudo da reprodutibilidade do ICF, foi delineado o estudo da variabilidade interobservadores das medidas ultrassonográficas do mesmo.

Os métodos estatísticos utilizados foram o cálculo do erro interobservador, o índice de concordância de kappa e a análise de concordância entre métodos de Bland-Altman.

O erro interobservador corresponde à diferença entre os valores das medidas do ICF dos dois examinadores, em valor absoluto, multiplicado por 100% e dividido pelo verdadeiro valor, que é o valor médio entre as duas medidas.

A análise de concordância entre métodos de Bland-Altman parte de visualização gráfica a partir de um gráfico de dispersão entre a diferença de duas variáveis (X e Y) e a média das duas $(X+Y) / 2$. Nesse gráfico é possível visualizar o viés (o quanto as diferenças se afastam do valor zero), o erro (a dispersão dos pontos das diferenças ao redor da média), além de *outliers* e tendências (BLAND-ALTMAN, 1986 e 2003; HIRAKATA; CAMEY, 2009; SANTOS; PEREIRA; BERNARDES, 2005).

O índice de concordância de kappa é utilizado para variáveis categóricas e mede o grau de concordância além do que seria encontrado tão somente pelo acaso. O kappa varia de -1 (ausência total de concordância) a 1 (concordância total). Um kappa zero indica que a concordância foi exatamente a esperada pelo acaso (NEWMAN; BROWNER; CUMMINGS, 2007). A TAB. 10 exhibe os intervalos dos valores do kappa calculado e o grau de concordância entre os examinadores para cada intervalo.

TABELA 10

Distribuição dos valores do índice de kappa calculado e sua interpretação de acordo com a concordância entre os examinadores

Valor do kappa	Concordância
0	Pobre
0 – 0,20	Ligeira
0,21 – 0,40	Considerável
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Substancial
0,81 – 1	Excelente

A análise estatística foi realizada no programa MINITAB versão 15.0.

5 RESULTADOS

5.1 Total de avaliações realizadas pelos dois examinadores

Durante o período de acompanhamento, as 16 gestantes isoimunizadas foram submetidas, em 93 ocasiões não consecutivas, a 168 avaliações ultrassonográficas nos 18 fetos. A média de avaliações por feto foi de 9,3. Cada medida do DBVE, no modo M ou no modo B, utilizada para o cálculo do ICF, foi considerada uma avaliação.

A FIG. 3 representa o diagrama das 168 avaliações e a sua distribuição de acordo com a quantidade de exames realizados pelos dois examinadores e os modos ultrassonográficos para medir o DBVE.

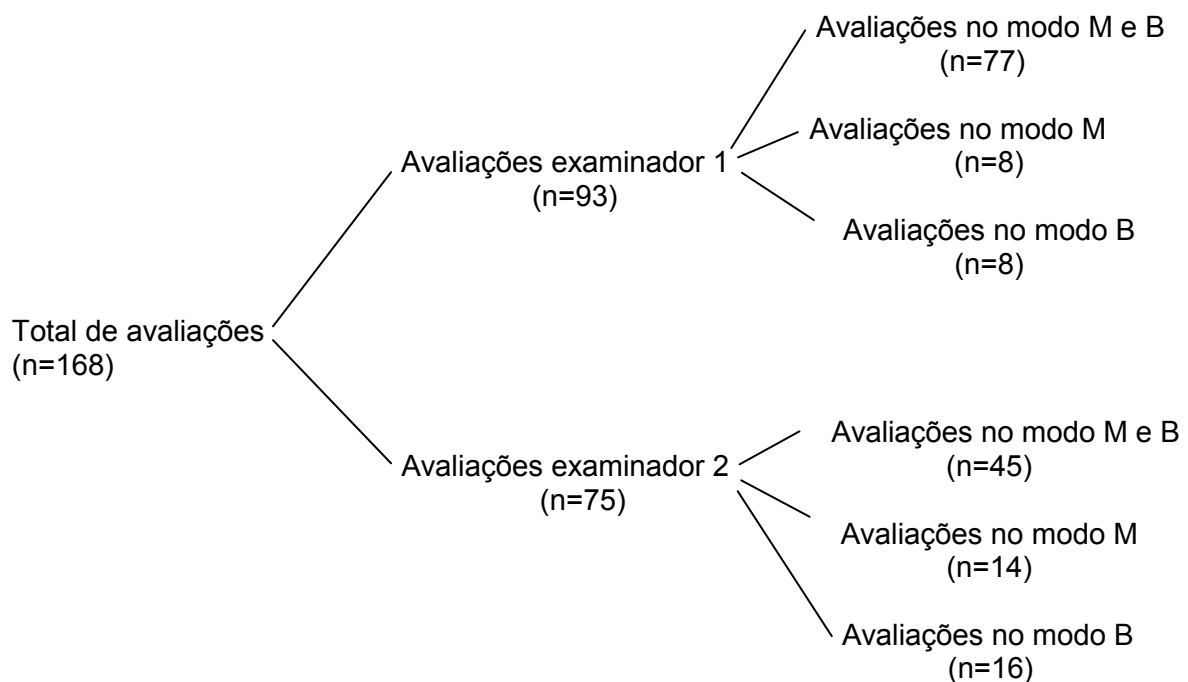


FIGURA 3 – Diagrama demonstrando a distribuição das 168 avaliações ultrassonográficas para medir o DBVE, de acordo com examinadores 1 e 2 e os modos M ou B utilizados.

5.2 Erro interobservadores das medidas realizadas no modo M

O examinador 1 realizou 85 avaliações no modo M e o examinador 2, 59. Dessas avaliações, 56 medidas foram em comum, ou seja, do mesmo feto no mesmo dia, o que está representado no GRÁF. 1.

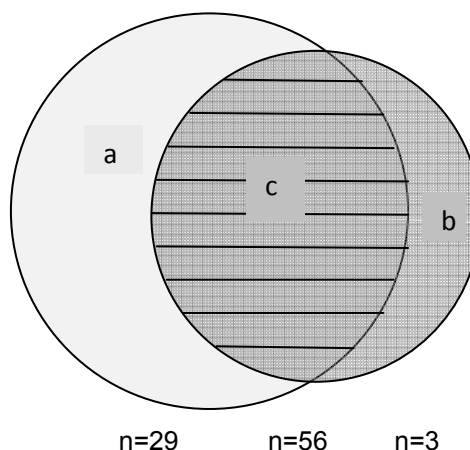


GRÁFICO 1 – Diagrama da distribuição das medidas no modo M, pelos examinadores 1 e 2, destacando-se as avaliações em comum.

- a) Medidas realizadas apenas pelo examinador 1.
- b) Medidas realizadas apenas pelo examinador 2.
- c) Medidas realizadas em comum pelos dois examinadores.

A TAB. 11 contém a distribuição das 56 avaliações em comum. O ICF foi calculado e teve valor alterado ($ICF \geq 0,59$) em 35,7% das avaliações realizadas pelo examinador 1 e 37,5% das avaliações realizadas pelo examinador 2. A média dos valores das medidas encontrada pelos dois examinadores foi muito próxima e os desvios-padrão foram iguais, como deve ser quando se está examinando uma mesma estrutura.

TABELA 11

Distribuição das 56 avaliações ultrassonográficas, em comum entre os examinadores 1 e 2, do ICF no modo M

Modo M	n	Média \pm DP	Amplitude	ICF $\geq 0,59$
Examinador 1	56	0,57 \pm 0,05	0,48 – 0,74	20 (35,7%)
Examinador 2	56	0,58 \pm 0,05	0,50 – 0,72	21 (37,5%)

p-valor < 0,0001 (teste de médias pareado). DP: desvio-padrão.

O erro interobservadores (EIO) das medidas realizadas no modo M foi calculado e representa o quanto as medidas dos examinadores variaram em relação à média. No modo M, o EIO teve média de $6,2\% \pm 5\%$. O valor mínimo do EIO foi de $0,0\%$, quando as medidas foram iguais, e o valor máximo foi de $20,7\%$, que é a amplitude máxima.

5.3 Análise do erro interobservadores das medidas ultrassonográficas realizadas no modo M, pela técnica de Bland-Altman

O GRAF. 2 representa o histograma das diferenças entre os valores das medidas do ICF no modo M dos examinadores 1 e 2. Os valores tenderam à distribuição normal, mostrando que as diferenças foram aleatórias. Observa-se que a diferença entre os valores das medidas do ICF dos dois examinadores apresentou frequência mais alta próxima do valor zero.

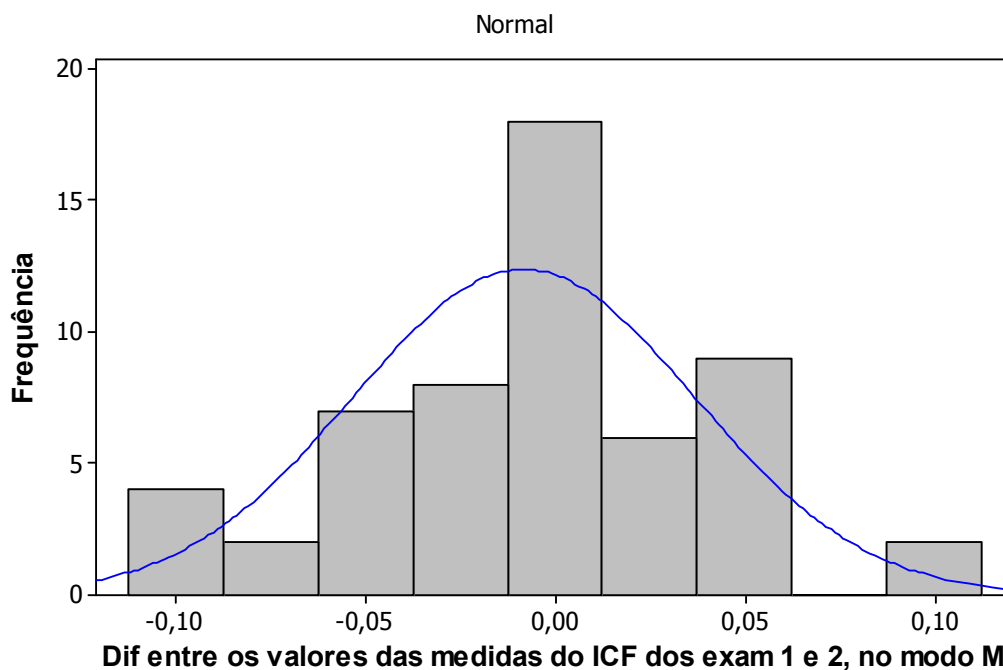
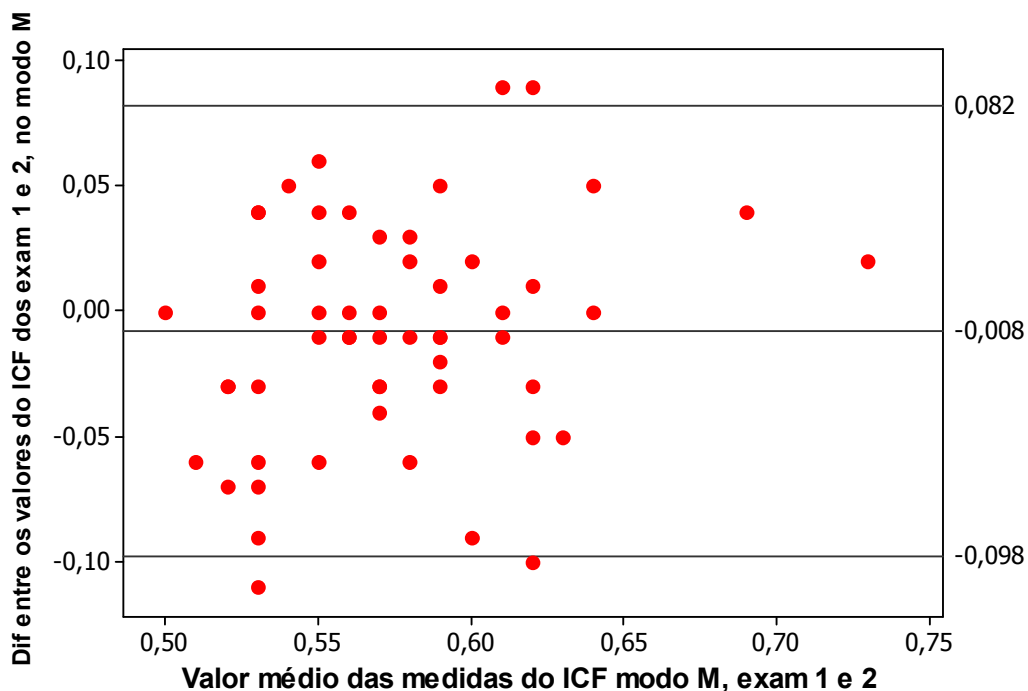


GRÁFICO 2 – Histograma das diferenças entre os valores das medidas do ICF no modo M dos examinadores 1 e 2.

Média: - 0,008 Desvio-padrão: 0,045 N = 56.

O GRAF. 3, *plot* de Bland-Altman, demonstra que as medidas do ICF no modo M dos examinadores 1 e 2 apresentaram boa concordância, uma vez que se percebe que o viés (valor médio das diferenças) foi próximo de zero e não estatisticamente significativo. Os limites de concordância estão representados pelas duas retas colocadas dois desvios-padrão acima e abaixo do valor médio. Numa distribuição normal, 95% das medidas devem estar entre as retas. No GRAF. 3, fora desses limites encontraram-se quatro valores de *outliers*.



Valor médio das diferenças entre os valores do ICF (dos examinadores 1 e 2) = -0,008

Valor médio das diferenças entre os valores do ICF (dos examinadores 1 e 2) + 2 desvios padrões = 0,082

Valor médio das diferenças entre os valores do ICF (dos examinadores 1 e 2) – 2 desvios padrões = -0,098

GRÁFICO 3 – Dispersão para a diferença e média entre as medidas do ICF no modo M dos examinadores 1 e 2 (*plot* de Bland-Altman).

A TAB. 12 mostra a correlação entre a diferença das medidas do ICF (medida do examinador 1 – medida do examinador 2) e a medida de cada examinador individualmente. Observa-se correlação significativa e direta ($p < 0,0001$ e $p = 0,04$) e, portanto, ambos influenciaram individualmente na magnitude da diferença.

TABELA 12
Correlação entre a diferença das medidas com as medidas
de cada examinador individualmente, no modo M

	Coefficiente de correlação	p
Examinador 1	0,50	<0,0001
Examinador 2	0,27	0,04

5.4 Análise de concordância entre o diagnóstico da dilatação cardíaca fetal realizada com medidas realizadas em modo M

A análise de concordância entre os dois examinadores no diagnóstico da dilatação cardíaca fetal realizada com medidas obtidas em modo M, pelo índice de kappa linear, encontra-se na TAB. 13. Os exames são considerados normais se o ICF < 0,59 ou alterados se o ICF \geq 0,59. O valor encontrado do kappa, de 0,5, indica concordância moderada entre as medidas dos examinadores 1 e 2.

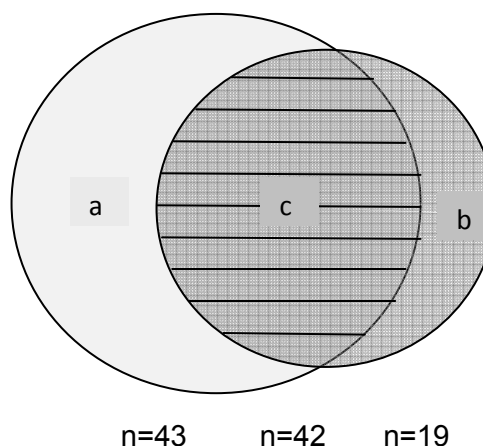
TABELA 13
Distribuição categórica dos valores do ICF no modo M, entre
os examinadores 1 e 2, e análise de concordância de kappa

		Examinador 2		
Examinador 1		Alterado	Normal	Total
	Alterado	14	6	20
	Normal	7	29	36
	Total	21	35	56

Kappa = 0,5.

5.5 Erro interobservadores das medidas realizadas no modo B

O examinador 1 realizou 85 avaliações no modo B e o examinador 2 realizou 61. Dessas avaliações, 42 medidas foram em comum, ou seja, do mesmo feto no mesmo dia, o que está representado no GRÁF. 4.



- a) Medidas realizadas apenas pelo examinador 1.
 b) Medidas realizadas apenas pelo examinador 2.
 c) Medidas realizadas em comum pelos dois examinadores.

GRÁFICO 4 – Diagrama da distribuição das medidas no modo B, pelos examinadores 1 e 2, destacando-se as avaliações em comum.

A TAB. 14 representa a distribuição das 42 avaliações em comum. O ICF foi calculado e teve valor alterado ($ICF \geq 0,59$) em 26,2% das avaliações realizadas pelo examinador 1 e 50% das avaliações realizadas pelo examinador 2. A média dos valores das medidas encontrada pelos dois examinadores foi muito próxima e os desvios-padrão foram iguais, como deve ser quando se está examinando uma mesma estrutura.

TABELA 14

Distribuição das medidas ultrassonográficas,
em comum entre os examinadores 1 e 2, do ICF no modo B

Modo B	n	Média \pm DP	Amplitude	ICF $\geq 0,59$
Examinador 1	42	0,56 \pm 0,05	0,44 – 0,68	11 (26,2%)
Examinador 2	42	0,57 \pm 0,05	0,47 – 0,70	21 (50,0%)

p-valor < 0,0001 (teste de médias pareado). DP: desvio-padrão.

O EIO das medidas realizadas no modo B foi calculado e representa o quanto as medidas dos examinadores variaram em relação à média. No modo B, o EIO teve média de $5,8\% \pm 7,1\%$. A amplitude foi de 0 a $36,3\%$.

5.6 Análise do erro interobservadores das medidas ultrassonográficas realizadas no modo B, pela técnica de Bland-Altman

No GRAF. 5, o histograma das diferenças entre os valores das medidas do ICF no modo B dos examinadores 1 e 2 salienta que os valores tenderam à distribuição normal e que as diferenças foram aleatórias. Observa-se que a diferença entre os valores das medidas do ICF dos dois examinadores apresentou frequência mais alta próxima do valor zero.

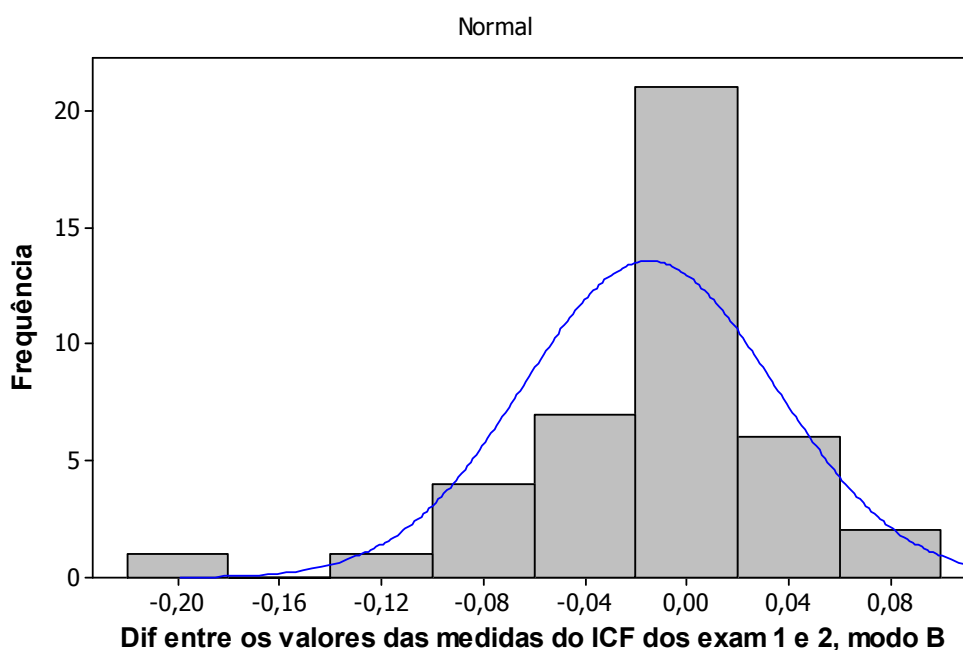


GRÁFICO 5 – Histograma das diferenças entre os valores das medidas do ICF no modo B dos examinadores 1 e 2.

Média: -0,015. Desvio-padrão: 0,046. N=42.

A correlação entre a diferença das medidas do ICF (medida do examinador 1 – medida do examinador 2) e a medida de cada examinador individualmente estão apresentadas na TAB. 15. Constatou-se correlação significativa e direta

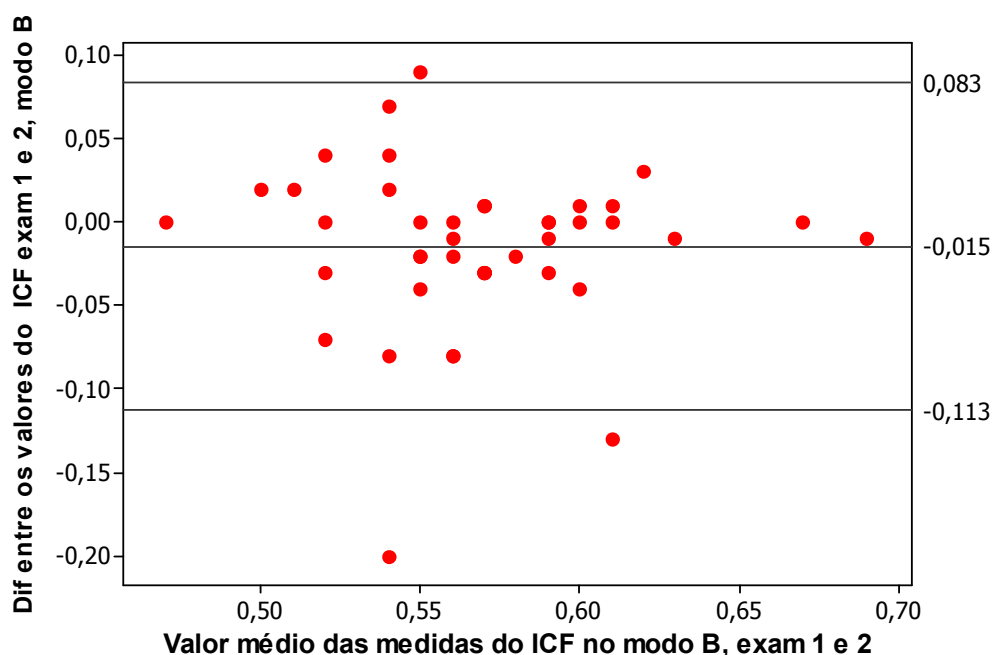
($p=0,001$ e $p<0,0001$), portanto, ambos influenciaram individualmente na magnitude da diferença.

TABELA 15

Correlação entre a diferença das medidas com as medidas de cada examinador individualmente, no modo B

	Coefficiente de correlação	p
Examinador 1	0,50	0,001
Examinador 2	0,52	<0,0001

As medidas do ICF no modo B dos examinadores 1 e 2, no GRAF. 6, *plot* de Bland-Altman, apresentaram boa concordância, uma vez que o viés (valor médio das diferenças) foi próximo de zero e não estatisticamente significativo. Os limites de concordância estão representados pelas duas retas colocadas dois desvios-padrão acima ou abaixo do valor médio. Numa distribuição normal, 95% das medidas devem estar entre as retas. No GRAF. 6, encontraram-se três valores de *outliers*, fora desses limites.



Valor médio das diferenças entre os valores do ICF (dos examinadores 1 e 2) = -0,015

Valor médio das diferenças entre os valores do ICF (dos examinadores 1 e 2) + 2 desvios padrões = 0,083

Valor médio das diferenças entre os valores do ICF (dos examinadores 1 e 2) - 2 desvios padrões = -0,113

GRÁFICO 6 – Dispersão para a diferença e média entre as medidas do ICF no modo B dos examinadores 1 e 2 (*plot* de Bland-Altman).

5.7 Análise de concordância entre o diagnóstico da dilatação cardíaca fetal realizada com medidas realizadas no modo B

A análise de concordância entre os dois examinadores no diagnóstico da dilatação cardíaca fetal está representada na TAB. 16, realizada com medidas realizadas em modo B, pelo índice de kappa linear. Os exames são considerados normais se o ICF < 0,59 ou alterados se o ICF \geq 0,59. O valor encontrado do kappa, de 0,43, indica concordância moderada entre as medidas dos examinadores 1 e 2.

TABELA 16

Distribuição categórica dos valores do ICF no modo B, entre os examinadores 1 e 2, e análise de concordância de kappa

		Examinador 2		
Examinador 1	Alterado	Normal	Total	
Alterado	10	1	11	
Normal	11	20	31	
Total	21	21	42	

Kappa = 0,43.

5.8 Resultado pós-natal dos 18 fetos acompanhados

Houve bom resultado perinatal, sem óbitos neonatais. Três fetos foram submetidos à transfusão intrauterina e apenas um apresentava hidropisia ao nascimento. Dos 18 recém-nascidos, 11 precisaram de fototerapia e quatro de exsanguineotransfusão.

O resultado pós-natal dos 18 recém-nascidos está demonstrado na TAB. 17. Houve apenas um RN prematuro extremo, com peso de 965 g. Os demais 17 RNs tiveram peso ao nascimento acima de 2.000 g, com média de 2.702 g. A média de idade gestacional ao nascimento foi de 36,3 semanas.

Quanto à hemoglobina de sangue de cordão, o feto hidrópico apresentava 7,4 g/dL. Os outros 17 tinham hemoglobina acima de 13,4 g/dL, com média de 14,7 g/dL.

TABELA 17

Distribuição dos recém-nascidos quanto à idade gestacional (IG) ao nascimento, hemoglobina de sangue de cordão, peso ao nascimento e Apgar no quinto minuto

	n	Média ± DP	Amplitude
IG nascimento (sem)	18	36,3 ± 2,6	28 - 38
Hb de sangue de cordão (g/dL)	16	14,7 ± 2,4	7,4 - 18,1
Peso ao nascimento (g)	18	2702 ± 710	965 - 3775
Apgar de 5º minuto	18	9,3 ± 0,6	8 - 10

6 DISCUSSÃO

A isoimunização materna aos antígenos eritrocitários é doença grave que ainda afeta elevado número de gestantes no Brasil e em países em desenvolvimento, mesmo já existindo profilaxia desde a década de 1960.

O diagnóstico da anemia fetal e sua classificação são importantes na condução adequada das gestações de mulheres isoimunizadas, determinando o momento da interrupção da gestação ou a necessidade de tratamento intraútero. A utilização de técnicas invasivas para o diagnóstico de fetos anêmicos, como a amniocentese e, posteriormente, a cordocentese, auxiliou durante muitos anos o acompanhamento a essas gestações, modificando o prognóstico perinatal. Apesar da evolução da ultrassonografia, os riscos de complicações relacionadas aos procedimentos invasivos permanecem elevados, sendo de aproximadamente 0,5% para a amniocentese (amniorrexe, descolamento prematuro de placenta, parto pré-termo, amnionite) e em torno de 1% de taxa de mortalidade fetal durante a cordocentese (trombose de cordão, amniorrexe, parto pré-termo, infecção). Portanto, buscou-se o desenvolvimento de métodos não invasivos de diagnóstico da anemia fetal que permitem a avaliação indireta da doença, sem as complicações relacionadas aos procedimentos invasivos.

A partir da observação clínica, do estudo da fisiopatologia da doença fetal e das alterações hemodinâmicas que ocorrem nos fetos anêmicos, especialmente os de gestantes isoimunizadas, a ultrassonografia e a dopplerfluxometria foram tomando o lugar dos procedimentos invasivos para rastreamento dos fetos com risco de anemia.

Há, aproximadamente, três décadas o Centro de Medicina Fetal do HC/UFMG busca compreender os aspectos fisiopatológicos relacionados à anemia fetal, principalmente no caso de fetos de gestantes isoimunizadas - inicialmente por meio da cardiotocografia e nos últimos anos pela avaliação ultrassonográfica.

As alterações na viscosidade sanguínea dos fetos que evoluem com anemia podem ser demonstradas com base na medida do pico da velocidade sistólica na artéria cerebral média (PSV-ACM). A dilatação cardíaca associada a quadros de anemia fetal pode ser verificada pela medida do índice cardiofemoral, determinado inicialmente na década de 1980 por De Vore, Siassi e Platt (1984) e outros autores. Esses são exames não invasivos incluídos no protocolo de acompanhamento aos fetos de gestantes isoimunizadas no CEMEFE HC/UFMG, que possibilitam a redução da realização de procedimentos invasivos para a determinação dos níveis de hemoglobina dos fetos com risco de anemia.

O índice cardiofemoral, estudado no CEMEFE HC/UFMG há mais de uma década, está alterado no feto anêmico devido à dilatação compensatória das câmaras cardíacas. Com a hemólise e a anemia fetal, há queda da viscosidade sanguínea, estabelecendo-se estado hiperdinâmico e aumento do volume de ejeção ventricular para compensar a hipóxia tissular. Em pacientes com isoimunização, a medida do diâmetro biventricular externo (DBVE) fetal no percentil 95 ou maior foi associado à boa proximidade com anemia neonatal e transfusão.

O ICF tem acurácia, ou seja, capacidade para representar o que realmente se propõe, já comprovada para valores iguais ou superiores a 0,59. O ICF apresenta sensibilidade de 87,2% e valor preditivo negativo de 88,7% para fetos não transfundidos e é útil na detecção da anemia fetal grave em fetos de alto risco, com ou sem transfusão prévia.

A acurácia de um teste faz parte do estudo sobre a validação de um método e indica a concordância de suas medidas com uma medida de referência (padrão-ouro), só devendo ser utilizado após o estudo da sua reprodutibilidade. Com essa preocupação, buscou-se avaliar se existe diferença significativa das medidas do ICF entre os examinadores. A reprodutibilidade ou precisão de um teste determina se ele terá ou não utilidade clínica. Segundo Perni *et al.* (2004), ela indica a habilidade de repetir, reproduzir ou obter a mesma medida consistentemente nas mesmas condições. A partir dela aumenta-se o poder

estatístico para se detectarem os efeitos esperados do teste. Além disso, investigações sobre a precisão são importantes para identificar se o teste ou o examinador requerem aprimoramento. O estudo da variabilidade interobservadores é uma das formas de avaliar a reprodutibilidade de um teste.

A realização de estudos clínicos apresenta uma série de fatores que podem dificultar o trabalho. Primeiro, o reduzido número de gestantes isoimunizadas para a inclusão no estudo, pois felizmente a isoimunização pelo fator Rh é uma doença que teve redução em sua incidência devido ao uso da imunoglobulina anti-Rh. Nos estudos com o objetivo de se avaliar a concordância entre os examinadores, deve-se garantir que um não saiba a medida do outro nem o quadro clínico da paciente, para que isto não interfira nos resultados. Algumas medidas do ICF não foram realizadas devido à dificuldade da presença simultânea dos dois examinadores para avaliação das gestantes ou a impossibilidade da gestante, por problemas clínicos ou pessoais, de ser examinada em tempo próximo pelos dois examinadores. Com isso, houve diferença no número de avaliações realizadas pelos examinadores, sendo que o examinador 2 realizou 18 avaliações a menos.

A medida ultrassonográfica do coração fetal é dinâmica e depende de muitas variáveis, como a posição fetal, movimentos fetais e o biótipo materno, sendo a medida prejudicada em pacientes obesas. Algumas posições fetais dificultam a aplicação da técnica correta para a medida do DBVE. Esse fato aconteceu tanto para o modo M quanto o modo B, em quantidade de vezes semelhante para ambos os examinadores. Ressalta-se a inclusão de duas gestações gemelares na casuística, o que pode maximizar tais dificuldades. Zador, Sokol e Chik. (1988) realçam que, em certas ocasiões, devido à posição fetal inadequada e às apresentações anômalas, medida de DBP acurada não é obtida em 5% dos casos. Perni *et al.* (2004) constataram que estruturas fetais ósseas e com medidas retilíneas têm mais reprodutibilidade pelo mesmo e por diferentes examinadores. O grau de ossificação do gradil costal, maior nas gestações no terceiro trimestre, também pode interferir na qualidade da avaliação cardíaca. Como muitos desses casos eram de gestantes no terceiro trimestre, este foi um fator que muito prejudicou a análise do ICF.

Em números, o examinador 1 não conseguiu realizar a medida do DBVE no modo M em oito avaliações, assim como não conseguiu a medida no modo B em oito avaliações. Já o examinador 2 não conseguiu realizá-las, respectivamente, em 16 e 14 avaliações. Os motivos das dificuldades para realizar as medidas foram vários, como a movimentação fetal excessiva, feto com dorso anterior e piora da qualidade da imagem devido à ossificação do gradil costal. Como ambas as medidas dependem da visualização do coração fetal sob visão das quatro câmaras, subentende-se que no momento do exame houve mudança da posição fetal, prejudicando a medida seguinte. No caso, medidas com baixa acurácia não são utilizadas, em se tratando de diagnóstico decisivo para a conduta a ser adotada.

Quanto ao cálculo do ICF, considerou-se uma das medidas do CF de um dos examinadores, desconsiderando-se, portanto, a variabilidade da medida do CF interobservadores. Conforme Perni *et al.* (2004), medidas ósseas retilíneas têm menos variabilidade. Fazendo isso, o DBVE foi a medida estudada quanto à variabilidade interobservador, corrigida de acordo com a idade gestacional a partir do cálculo do ICF utilizando o CF. Assim, pôde-se comparar todas as medidas quanto ao diagnóstico de anemia fetal.

Os resultados apresentados demonstraram que houve EIO (o quanto as medidas variaram em relação à média) com média de $6,2\% \pm 5\%$ e $5,8\% \pm 7,1\%$ para as medidas realizadas, respectivamente, nos modos M e B. Na interpretação dos gráficos de dispersão (*plot* de Bland-Altman) houve boa concordância entre as medidas do ICF dos examinadores 1 e 2, em ambos os modos M e B, já que os valores médios das diferenças é próximo de zero e 95% dos valores das diferenças entre as medidas dos dois examinadores estão entre dois desvios-padrão para mais ou para menos, onde estão os limites de concordância.

Quanto ao diagnóstico do aumento das câmaras cardíacas no feto anêmico, a concordância dos examinadores foi moderada para ambos os métodos de medida do DBVE, modos M ou B, segundo análise realizada pelo método

estatístico de kappa. Os resultados encontrados levaram em consideração exames normais ($ICF < 0,59$) ou alterados ($ICF \geq 0,59$) e demonstram kappa de 0,5 para o diagnóstico de aumento das câmaras cardíacas feito com as medidas do DBVE no modo M e kappa de 0,43 para os exames realizados no modo B.

O índice de concordância de kappa foi aqui utilizado por se tratar de variáveis categóricas. Ele mede o grau de concordância além do que seria encontrado tão somente pelo acaso. O kappa varia de -1 (ausência total de concordância) a 1 (concordância total). Kappa zero indica que a concordância foi exatamente a esperada pelo acaso.

Em consulta à Biblioteca Virtual em Saúde, incluindo-se LILACS, MEDLINE, Biblioteca Cochrane, SciELO, com as palavras-chave “*interobserver and variability and fetal cardiacechography*”, não foi encontrado estudo algum para tal comparação. Um grau de concordância moderado entre os examinadores indica que o ICF é um teste reprodutível, ou não?

Estudo realizado por Sim e Wright (2005) sugere o cálculo do kappa máximo atingível (k max) para a interpretação da magnitude do kappa encontrado. O k max reflete a extensão do quanto a habilidade dos examinadores em concordarem é limitada por fatores preexistentes que tendem a produzir as proporções de exames normais ou alterados de cada examinador, nas tabelas ilustrativas, totais marginais desiguais, assim como a diferença nas suas propensões em se fazer o diagnóstico ou nas sensibilidades diferentes nas ferramentas que estão usando.

O cálculo foi realizado de acordo com a sugestão e encontrou-se o valor de 0,96 para o k max nos exames realizados no modo M. Ou seja, excelente concordância representaria a significativa concordância esperada entre os examinadores, o que difere do valor do kappa encontrado para os exames no modo M, cuja concordância foi moderada.

Já para os exames realizados no modo B, o k max calculado foi de 0,52, o qual está na mesma faixa de concordância, moderada, daquela encontrada neste estudo.

A diferença entre o k max calculado e o kappa encontrado para as medidas do DBVE no modo M, sugere que empregando este método existe maior variabilidade dos valores obtidos pelos dois examinadores. Durante o exame ultrassonográfico, o posicionamento correto do cursor para medir o DBVE no modo M, depende da posição fetal adequada, além de cautela ao aplicar a técnica, merecendo, talvez, mais treinamento do examinador para realização do método em questão. Logo, sugere-se que examinadores menos experientes, quando necessário, utilizem a medida do DBVE no modo B, cuja variabilidade interobservadores é menor.

Como exemplo, considere-se uma das avaliações realizadas no modo M. O examinador 1 mediu o DBVE e encontrou o valor de 3,27 cm. Já a medida do examinador 2 foi de 3,48 cm. O comprimento do fêmur utilizado para cálculo do ICF foi de 5,9 cm. Os ICFs calculados foram de 0,55 e 0,59, respectivamente. Para esses valores, encontrou-se erro interobservadores de 6,2%, que indica o quanto as medidas variaram em relação à média. Quando colocadas no *plot* de Bland-Altman, essas medidas ficaram entre as linhas de limite de concordância, onde devem estar 95% das medidas, significando que tiveram boa concordância. Porém, a diferença de 2 mm entre as medidas do DBVE representou diferença de 0,04 no ICF, o que poderia ter interferido no diagnóstico de feto anêmico ou não.

Portanto, o ICF é um método que exige do examinador um cuidado com a aplicação da técnica, além de treinamento específico para sua realização, para que a variabilidade interobservadores diminua e o valor do kappa se aproxime de 1 (concordância total).

Algumas modificações no delineamento do estudo podem diminuir a variabilidade interobservadores e melhorar o valor clínico dos resultados, como

o aumento da amostra e a comparação dos resultados com um padrão-ouro ou com outro método não invasivo - por exemplo, o PSV-ACM.

Outras estratégias podem ser adotadas no delineamento do estudo, visando diminuir as fontes de erros aleatórios que ocorrem devido às variabilidades do observador, do instrumento e do sujeito.

A partir da padronização dos métodos de medição do ICF, aplicação rigorosa da técnica correta na medição, do treinamento e certificação dos examinadores, é possível diminuir a variabilidade. O CEMEFE HC/UFMG tem examinadores qualificados, mas deve-se considerar a diferença do tempo de experiência dos examinadores do presente estudo, o que pode ter influenciado os resultados. A inclusão de um terceiro examinador e da avaliação intraobservador também é estratégia que pode ser avaliada em novas pesquisas.

A aferição e calibração periódica do aparelho de ultrassom utilizado para realização da medida do ICF podem minimizar a variação aleatória e aumentar a precisão das medidas. No CEMEFE/HC-UFMG o aparelho é mantido em ambiente e temperatura adequados, o que ajuda a manter essa calibragem. Recentemente, aparelhos com melhor definição de imagem foram adquiridos pelo Hospital para melhorar a identificação das estruturas e a qualidade técnica do exame.

A fonte de erro aleatório, do instrumento e do observador, também pode ser diminuída com a repetição das medidas e utilização da sua média.

Zador, Sokol e Chik (1988) recomendam, nos casos clínicos, quando é necessária tomada de decisão, que as medidas sejam realizadas por mais de um examinador. No CEMEFE/HC-UFMG isto é feito rotineiramente: antes de qualquer procedimento invasivo as medidas são repetidas cautelosamente, além de ser utilizado mais de um método diagnóstico. O acompanhamento pré-natal da gestante, de acordo com o protocolo, com titulação periódica do coombs indireto, avaliação ultrassonográfica semanal do feto e dos parâmetros

não invasivos para detecção da anemia fetal facilita a tomada de decisão da equipe, já que a situação da doença materno-fetal é conhecida, exposta e discutida com os pais. Portanto, o ICF é uma das ferramentas no pré-natal de alto risco dessas gestantes.

Com a utilização dos métodos não invasivos para o diagnóstico de anemia fetal, a triagem dos fetos que serão submetidos ao tratamento intrauterino diminui as complicações relativas à terapêutica invasiva, à prematuridade, à anemia fetal e suas consequências, com isso diminuindo o tempo de internação e os gastos públicos.

A difusão dos métodos não invasivos e sua reprodutibilidade significam a melhoria da qualidade da Medicina fetal e dos profissionais que atuam nessa área.

O ICF é um teste que tem utilidade clínica no diagnóstico não invasivo do feto anêmico. Ele acrescenta segurança no acompanhamento às gestantes isoimunizadas. Em recente publicação realizada pela equipe do CEMEFE, Cabral *et al.* (2010) informam que a associação do ICF com o PVS-ACM na propedêutica não invasiva dos fetos com suspeita de anemia, de gestantes isoimunizadas, é capaz de prever a anemia fetal grave com sensibilidade de 100%. Portanto, se realizado com cuidados técnicos adequados, o ICF é um exame reprodutível e irá somar benefícios à gestante, já que não existem riscos materno-fetais na sua utilização, e gerará mais segurança na indicação do tratamento fetal intrauterino.

7 CONCLUSÃO

Diante de nossos resultados, pôde-se concluir:

- ❖ O ICF é um teste reprodutível, já que:
 - Houve boa concordância entre as medidas ultrassonográficas do DBVE/CF nos modos M e B, dos examinadores 1 e 2, considerando-se a análise de concordância entre métodos de Bland-Altman
 - Houve concordância moderada interobservadores no diagnóstico de dilatação cardíaca fetal, considerando-se o índice de concordância de kappa em ambos os métodos, M e B.

REFERÊNCIAS

APOCAPLYPSE, I.G.M. **Desenvolvimento de um escore de exames não invasivos para a predição da anemia fetal**. 2003. 141f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

BARCELOS, T.B. **Avaliação do índice ecográfico diâmetro biventricular externo/ comprimento do fêmur na predição da anemia fetal em gestantes isoimunizadas**. 2003. 80f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

BEVIS, D.C.A. Blood pigments in haemolytic disease of the newborn. **Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth**, Oxford, v. 63, n. 7, p. 68-75, Aug. 1956.

BLAND, J.M.; ALTMAN, D.G. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 22, p. 85-93, May., 2003.

BLAND, J.M.; ALTMAN, D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, v. 327, p. 307-310, Feb., 1986.

BOWMAN, J.M. Hemolytic disease (erythroblastosis fetalis). *In*: CREASY, R.K.; RESNIK, R. **Maternal-fetal medicine: principles and practice**. 3. ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, p. 711-743, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Morbidade hospitalar do SUS: por local de internação – Brasil**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em 06 de jul. 2010.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 100, n. 1, p. 60-64, Jan., 2008.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Combined use of the cardiofemoral index and middle cerebral artery Doppler velocimetry for the prediction of fetal anemia. **Int J Gynaecol Obstet**, Sep. 2010.

CABRAL, A.C.V. Isoimunização materna. *In*: _____. **Obstetrícia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 203-208, 2002.

CABRAL, A.C.V. Isoimunização materno-fetal. *In*: _____. **Medicina fetal: o feto como paciente**. 1. ed. Belo Horizonte: Coopmed, p. 153-162, 2005a.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Índice cardiofemoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas. **Rev Bras Ginecol Obstetr**, v. 27, n. 8, p.450-5, Aug., 2005b.

CORRÊA, M.D.; CORRÊA JR., M.D. Isoimunização materna pelo fator Rh. *In*: CORRÊA, M.D. *et al.* **Noções práticas de Obstetrícia**. 13. ed. Belo Horizonte: Coopmed, p. 383-396, 2004.

DE VORE, G.R.; SIASSI, B.; PLATT, L.D. Fetal cardiac echocardiography: IV. M-mode assessment of ventricle size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. **Am J Obstet Gynecol**, v. 150, p. 981-988, 1984.

DE VORE, G.R.; SIASSI, B.; PLATT, L.D. Use of femur length as a means of assessing M-mode ventricular dimensions during second and third trimesters of pregnancy in normal fetus. **J Clin Ultrasound**, v. 13, n. 9, p. 619-25, 1985.

DIVAKARAN, T.G., *et al.* Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. **Obstet Gynecol**, v. 98, n. 3, p. 509-17, Sep. 2001.

DUKLER, D. *et al.* Noninvasive tests to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameters. **Am J Obstet Gynecol**, v. 188, n. 5, p. 1310-1314, May., 2003.

HANAN, M.Z. *et al.* Correlação entre medidas ultrassonográficas do coração e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes aloimunizadas. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 7, p. 341-348, jul. 2008.

HECHER, K. *et al.* Fetal venous, arterial and intracardiac blood flows in red cells isoimmunization. **Obstet Gynecol**, v. 80, n. 1, p.122-127, 1995.

HIRAKATA, V.N.; CAMEY, S.A. Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman. **Rev HCPA**, v. 29, p. 261-268, 2009.

KRETTLI, W.S.C. **Correlação entre o índice cardiofemoral e o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização**. 2006. 106 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

LAGE, M.L. **Estudo das alterações hemodinâmicas dos fetos nas gestações isoimunizadas**. 2004. 120f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

LILEY, A.W. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by Rhesus sensitization. **Am J Obstet Gynecol**, v. 81, p. 1359-1370, 1961.

MANNING, F.A. Gravidez aloimune: diagnóstico e conduta.

In: _____ MANNING F.A. (Editors). **Medicina fetal: perfil biofísico-princípios e aplicabilidade clínica**. Rio de Janeiro: Revinter, 2000, p. 391-445.

MARI, G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **N Eng J Med**, Boston, v. 342, n. 1, p. 9-14, jan., 2000.

MARI, G. *et al.* Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. **Obstet Gynecol**, v. 99, n. 4, p. 589-93, Apr., 2002.

McLEAN, L.K. *et al.* A retrospective review of isoimmunized pregnancies managed by middle cerebral artery peak systolic velocity. **Am J Obstet Gynecol**, v. 190, n. 6, p. 1732-6, 2004.

MEDEARIS, A.L. *et al.* Fetal cardiac assessment decreases the need for invasive procedures in isoimmunized pregnancies (abstr). **Am J Obstet Gynecol**, v. 170, p. 365, 1994.

NEWMAN, T.B.; BROWNER, W.S.; CUMMINGS, S.R. Delineando estudos de testes médicos. *In:* HULLEY, S.B. *et al.* **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, p. 55-68.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in Rhesus isoimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, v. 158, p. 920-926, 1988.

NICOLAIDES, K.H.; SADOVSKY, G.; CETIN, E. Fetal heart rate patterns in red blood cell isoimmunized pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, v. 161, n. 2, p. 351-6, 1989.

OUZOUNIAN, J.G. *et al.* Ultrasonographic fetal cardiac measurement in isoimmunized pregnancies. **J Reprod Med**, Los Angeles, v. 42, n. 6, p. 342-346, Jun., 1997.

PERNI, S.C. *et al.* Intraobserver and interobserver reproducibility of fetal biometry. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 24, n. 6, p. 654-8, Nov. 2004.

PRETLOVE S.J. *et al.* Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. **BJOG**, v. 116, n. 12, p. 1558-67, Nov., 2009.

QUEENAN, J.T. *et al.* Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. **Am J of Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 168, n. 5, p. 1370-1376, May, 1993.

REECE, E.A. *et al.* Ultrasonography *versus* amniotic fluid spectral analysis: Are they sensitive enough to predict neonatal complications associated with isoimmunization? **Obstet Gynecol**, v. 74, p. 357-360, 1989.

RIPSA: REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÕES PARA A SAÚDE. **Indicadores e dados básicos para a saúde - 2007 (IDB-2007)**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2007/folder.htm>>. Acesso em 06 de jul. 2010.

RIZZO, G.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C. Doppler echocardiographic assessment of fetal cardiac function. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 2, n. 6, p. 434-45, 1992.

ROBERTSON, J.G. Evaluation of the reported methods of interpreting spectrophotometric tracing of amniotic fluid in rhesus isoimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, v. 95, n. 1, p. 120-6, 1966.

RODRIGUES, R.L.M. *et al.* Avaliar a correlação entre a concentração da hemoglobina e a medida ecográfica do diâmetro biventricular externo em fetos anêmicos de gestantes isoimunizadas. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. 5, p. 393-396, maio, 2005.

ROTE, L. Pathophysiology of Rh isoimmunization. **Clin Obstet Gynecol**, v. 25, p. 248-257, 1982.

SANTOS, C.C.; PEREIRA, A.C.; BERNARDES, J. Agreement studies in obstetrics and gynecology: inappropriateness, controversies and consequences. **BJOG**, v. 112, p. 667-669, May. 2005.

SHEIER, M. *et al.* Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. **Ultrasound Obstet Gynecol**, London, v. 23, n. 5, p. 432-6, May, 2004.

SHEIER, M. *et al.* Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. **Am J Obstet Gynecol**, v. 195, p. 1550-6, 2006.

SIM, J.; WRIGHT, C.C. The Kappa Statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. **Physical Therapy**, v. 85, p. 257-68, Mar., 2005.

WILLIAMS; WILKINS. **Guide to clinical preventive services assessment**. Table 12: pregnant woman. Screening for Rh incompatibility – burden of suffering. CDC. Out. 1989. Disponível em: <<http://www.wonder.cdc.gov/wonder/pevguid/p0000109/p0000109.aps>>. Acesso em: 2 out. 2009.

ZADOR, I.E.; SOKOL, R.J.; CHIK, L. Interobserver variability. A source of error in obstetric ultrasound. **J Ultrasound Med**, v. 7, n. 5, p. 245-9, Mai. 1988.

ANEXOS E APÊNDICE

Anexo A – Parecer ético



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 18/08

Interessado(a): **Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral**
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 19 de março de 2008, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo da variabilidade interobservadores das medidas ultrasonográficas do diâmetro biventricular externo/comprimento do fêmur (índice cárdio-femoral) fetais, como método de avaliação de sobrecarga cardíaca**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

2ª. via

Anexo B – Ata da defesa de dissertação de mestrado



FACULDADE DE MEDICINA CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de : **FLÁVIA MAFRA GUIMARÃES E MAGALHÃES**, nº de registro 2008670990. Às nove horas do dia três de dezembro de dois mil e dez, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“ESTUDO DA VARIABILIDADE INTEROBSERVADORES DAS MEDIDAS ULTRASSONOGRÁFICAS DO DIÂMETRO BIVENTRICULAR EXTERNO/COMPRIMENTO DO FÊMUR, NOS MODOS M e B, EM FETOS DE GESTANTES ISOIMUNIZADAS”**, requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Saúde da Mulher. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Henrique Vítor Leite, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Henrique Vítor Leite/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Mário Dias Corrêa Júnior	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Márcio José Rosa Requeijo	Instituição: USP	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 03 de dezembro de 2010.

Prof. Henrique Vítor Leite/Orientador _____
 Prof. Mário Dias Corrêa Júnior _____
 Prof. Márcio José Rosa Requeijo _____
 Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Coordenador _____

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Mulher
Faculdade de Medicina - UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

Anexo C – Declaração de aprovação do aluno na defesa da dissertação




FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

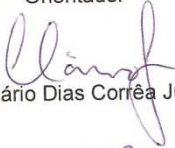
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409-9640
cpg@medicina.ufmg.br

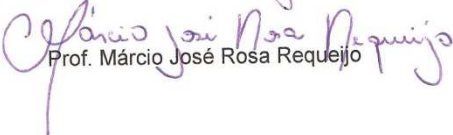


DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Henrique Vitor Leite, Mário Dias Corrêa Junior e Márcio José Rosa Requeiro, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“ESTUDO DA VARIABILIDADE INTEROBSERVADORES DAS MEDIDAS ULTRASSONOGRÁFICAS DO DIÂMETRO BIVENTRICULAR EXTERNO/COMPIMENTO DO FÊMUR, NOS MODOS M e B, EM FETOS DE GESTANTES ISOIMUNIZADAS**, para obtenção do título de mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Saúde da Mulher, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 03 de dezembro de 2010.


Prof. Henrique Vitor Leite
Orientador


Prof. Mário Dias Corrêa Júnior


Prof. Márcio José Rosa Requeiro

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos realizando um projeto de pesquisa no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE-HC/UFMG) intitulado: “Estudo da variabilidade interobservadores das medidas ultrassonográficas do diâmetro biventricular externo/ comprimento do fêmur (índice cardiófemoral) fetais, como método de avaliação de sobrecarga cardíaca fetal.”

Você recebe instruções orais dos médicos durante seu pré-natal sobre as etapas do seu tratamento.

Todos os riscos e benefícios do seu acompanhamento e tratamento pré-natais não estarão aumentados ou diminuídos com a sua participação voluntária neste projeto de pesquisa.

A nossa intenção ao fazer esta investigação é melhorar a qualidade de serviços prestados à nossa comunidade.

Gostaríamos de levar ao seu conhecimento, em detalhes, o que será realizado:

1. Você será submetida ao exame de ultrassom que foi solicitado pelo seu pré-natalista. O exame de ultrassom não prejudica você ou o feto.
2. Serão realizadas as medidas habituais do feto ao ultrassom e a medida do diâmetro biventricular externo (DBVE - uma medida do coração do feto). O cálculo do DBVE/ comprimento do fêmur (osso da perna) avalia se há sobrecarga no coração do feto.
3. Essas medidas serão feitas por dois examinadores diferentes e comparadas para ver se existe concordância entre elas. Após avaliar os resultados, os pesquisadores poderão publicá-los em teses, revistas e livros. Serão mostrados em congressos e aulas e **em nenhuma hipótese a identidade das pacientes participantes será revelada.**

Vale lembrar que você poderá optar por não participar deste projeto ou poderá decidir sair da pesquisa, com a retirada do consentimento livre e esclarecido, em qualquer momento. A decisão em não participar do estudo será respeitada pelos investigadores como um direito de cidadão e nenhum dano será acarretado ao seu tratamento, que, assim como seu pré-natal, continuará normalmente.

Eu, _____, CI _____, concordo em participar da pesquisa explicada acima. Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.
Assinatura da paciente:

Pesquisadores: 1) _____
2) _____

Responsáveis pela pesquisa:

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Dr^a. Flávia Mafrá Guimarães e Magalhães – Tel: 31-84774446

Comitê de Pesquisa da UFMG (COEP) – Av. Antônio Carlos, 6.627; Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005 - *Campus* Pampulha. BH / MG. Tel: 31-34994592

Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG – Tel: 31-32489422.