

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Tiago Lanfernini Ricardo Coelho

**AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS PARÂMETROS ATUAIS
DE CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA DOS FETOS DE
GESTANTES ALOIMUNIZADAS**

Belo Horizonte
2011

Tiago Lanfernini Ricardo Coelho

**AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS PARÂMETROS ATUAIS
DE CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA DOS FETOS DE
GESTANTES ALOIMUNIZADAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre em Saúde da Mulher.

Área de concentração: Perinatologia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Zilma Silveira Nogueira Reis

Co-orientador: Prof. Dr. César Alencar de Lima Rezende

Belo Horizonte
2011

C672a Coelho, Tiago Lanferini Ricardo.
Avaliação crítica dos parâmetros atuais de classificação da anemia dos fetos de gestantes aloimunizadas [manuscrito]. / Tiago Lanferini Ricardo Coelho. - - Belo Horizonte: 2011.
72f.: il.
Orientadora: Zilma Silveira Nogueira Reis.
Co-Orientador: César Alencar de Lima Rezende.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Anemia/mortalidade. 2. Incompatibilidade de Grupos Sanguíneos. 3. Sistema do Grupo Sanguíneo Rh-Hr. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Reis, Zilma Silveira Nogueira. II. Rezende, Cezar Alencar de Lima. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título. NLM: WQ 210

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz
Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton
Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez
Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna
Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes.
Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Profa. Teresa Cristina de Abreu
Ferrari
Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia: Prof. Cezar A. de Lima
Rezende

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER
Área de Concentração em Perinatologia

Coordenador: Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Subcoordenadora: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Colegiado

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Profa. Alamanda Kfoury Pereira
Prof. Selmo Geber
Prof. Victor Hugo de Melo
Gabriel Costa Ozanan – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me permitir realizar este projeto.

À minha família, principalmente minha mãe, Gláucia, e irmã, Maria Carolina, que durante toda a minha vida sempre apoiaram e torceram por mim. Agradeço minha avó Margarida que foi sempre um exemplo de que a educação e cultura são os maiores bens a serem adquiridos.

À Ludmila, minha esposa, que viveu comigo todo este período de construção deste projeto e que soube ter paciência nos momentos em que tive que dedicar integralmente ao estudo, sem sua ajuda seria tudo mais difícil.

Agradeço também em especial, a Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis, que me orientou e abraçou esta dissertação como se fosse dela, sem sua competência com certeza eu não chegaria ao fim.

Agradeço a todos os professores que fazem parte do Centro de Medicina Fetal, em especial ao Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral, Prof. Henrique Vitor Leite e a Profa. Alamanda Kfoury Pereira.

A todos os professores e/ou preceptores não citados que me apoiaram durante toda minha vida profissional e na minha formação como médico ginecologista e obstetra.

RESUMO

A anemia fetal, embora rara, é considerada uma condição que se associa a uma elevada morbidade e mortalidade perinatal, sendo a aloimunização materno-fetal sua principal causa. Na atualidade, há recomendações diferentes para o diagnóstico e classificação, cuja avaliação comparativa ainda não foi estudada. **Objetivos:** Analisar comparativamente os parâmetros atuais de diagnóstico e classificação da anemia fetal, destacando suas discordâncias. Discutir e apontar o critério mais adequado para a identificação de fetos gravemente anêmicos, baseado na evolução perinatal. **Metodologia:** Estudo retrospectivo de uma coorte de gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, cujos fetos foram submetidos à cordocentese por apresentarem risco de anemia intra-uterina, em serviço universitário de referência, entre 1999 a 2009. Foram avaliados os registros médicos, sendo selecionados aqueles que possuíam os valores da concentração de hemoglobina e idade gestacional confiável. O grau de concordância no diagnóstico de anemia grave, a partir dos três critérios recomendados, foi analisado pelo índice Kappa de Cohen. Avaliou-se as diferenças entre o resultado perinatal entre grupos de concordância/discordância na classificação da anemia fetal grave através dos testes de Kruskal-Wallis e qui-quadrado de Pearson. **Resultados:** Observou-se maior índice de concordância no diagnóstico de anemia (Kappa 0,80) quando foram comparados os critérios propostos por Nicolaidis *et al.* (1988) e Mari *et al.* (2000). Observou-se que todos os fetos considerados anêmicos graves por Mari *et al.*, (2000) (30) o eram também segundo Bahado-Singh *et al.* (1998). Avaliando-se de forma integrada as três recomendações propostas para diagnóstico e classificação da anemia fetal e comparando com o resultado perinatal observou-se que a presença de hidropisia fetal ($p < 0,001$) e a mortalidade perinatal ($p < 0,001$) foram estatisticamente diferentes entre os grupos analisados sendo portanto relevantes para comparação entre eles. Entre as três recomendações, acreditamos que a mais conservadora delas, proposta por Bahado-Singh *et al.* (1998) seja, até o momento, aquela mais adequada uma vez que compreende todos os casos divergentes entre as três recomendações. **Conclusões:** Os critérios atuais de diagnóstico apontam

discordâncias na detecção da anemia fetal, assim como na classificação de sua forma grave. Nessa última, há divergências importantes, com um potencial de modificar o resultado perinatal, em termos de ocorrência de hidropisia e mortalidade. O ponto de corte de 5g para o déficit de hemoglobina fetal, em relação ao esperado para uma dada idade gestacional apresenta vantagens na identificação de um maior número de fetos com elevada morbimortalidade, em relação às demais propostas.

Palavras-chave: anemia fetal; aloimunização materno-fetal; fator Rh; morbimortalidade fetal.

ABSTRACT

The Fetal anemia, although rare, is considered an associated condition to a high perinatal morbidity and mortality, and main cause is maternal-fetal alloimmunization. Currently, there are different recommendations for the diagnosis and classification, whose statistics has not been studied.

Objectives: Comparatively analyze the current diagnosis parameters and fetal anemia classification, highlighting their disagreements. Discuss and point out the most appropriate criteria for the severe anemic fetuses, based on perinatal evolution. **Methodology:** A retrospective study of Rh alloimmunization pregnant women, whose fetuses had cordocentesis applied because they present a utero anemia risk, in a referenced university service, between 1999 to 2009. Were evaluated the medical records, and selected those with reliable hemoglobin concentration rates and gestational age. The degree of agreement in the diagnosis of severe anemia, from the three recommended criteria, was analyzed by Cohen's Kappa rate. Were evaluated the differences between the perinatal results between groups of agreement / disagreement in the classification of severe fetal anemia through using the Kruskal-Wallis test and chi-square Pearson's test. **Results:** There was an agreed higher rate in the anemia diagnosis (kappa 0.80) when comparing the criteria proposed by Nicolaides *et al.* (1988) and Mari *et al.* 2000. It was observed that all fetuses considered severely anemic by Mari *et al.* (2000) (30) were also considered by Bahado Singh *et al.* (1998). Evaluating from integrated way the three proposed recommendations for diagnosis and classification of fetal anemia and compared with the perinatal outcome, was observed that the presence of fetal hydrops ($p < 0.001$) and perinatal mortality ($p < 0.001$) were statistically different between the groups analyzed, being therefore relevant for comparison among them. Among the three recommendations, we believe that the most conservative of them, proposed by Bahado-Singh *et al.* in 1998 is, so far, the most appropriate one since it includes all cases between the three different recommendations. **Conclusions:** The current diagnosis criteria indicate disagreement in the fetal anemia detection, as well as its severe form classification. In this last one, there are major differences, with a potential to change the perinatal result in terms of mortality and hydropsy occurrence. The 5 g cutoff point for fetal hemoglobin

deficit, compared to the expected for a certain gestational age presents advantages in identifying a greater number of fetuses with high morbidity and mortality in relation to other proposals

Key-words: Fetal anemia; maternal-fetal alloimmunization; Rh factor; fetal morbidity-mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Valores de referência para concentrações de hemoglobina fetal em função da idade gestacional, propostos por Nicolaidis <i>et al.</i> (1988).	199
FIGURA 2 – Valores de referência para concentrações de hemoglobina fetal em função da idade gestacional, propostos por Mari <i>et al.</i> , 2000.	20
FIGURA 3 – Diagrama de fluxo da seleção dos casos para o estudo.....	35
FIGURA 4 – Distribuição dos fetos segundo presença ou ausência de hidropisia, no momento da primeira cordocentese.....	38
GRÁFICO 1 – Distribuição da frequência dos valores da concentração da hemoglobina de fetos com risco de anemia, obtidos na primeira cordocentese.....	43
GRÁFICO 2 – Dispersão dos valores da concentração de hemoglobina fetal avaliada na primeira cordocentese, de gestações complicadas pela aloimunização Rh, plotados sob o limite de diagnóstico de anemia grave pelos três critérios propostos.....	47
GRÁFICO 3 – Gráfico de dispersão dos valores da concentração de hemoglobina na primeira cordocentese de gestações complicadas pela aloimunização Rh, plotados sob o limite de diagnóstico de anemia fetal grave pelos critérios de Nicolaidis <i>et al.</i> , 1988, e Bahado-Singh <i>et al.</i> , 1998.....	48
GRÁFICO 4 – Dispersão dos valores da concentração de hemoglobina na primeira cordocentese de gestações complicadas pela aloimunização Rh, plotados sob o limite de diagnóstico de anemia fetal grave pelos critérios de Nicolaidis <i>et al.</i> , 1988 e Mari <i>et al.</i> 2000.	50
GRÁFICO 5 – Dispersão dos valores de hemoglobina na primeira cordocentese de gestações complicadas pela aloimunização Rh, plotados sob o limite de diagnóstico de anemia fetal grave pelos critérios de Mari <i>et al.</i> , 2000 e Bahado-Singh <i>et al.</i> , 1998	52

LISTA DE QUADROS E TABELAS

TABELA 1	Valores de referência para concentrações de hemoglobina fetal em função da idade gestacional, propostos por Mari <i>et al.</i> , 2000.	21
TABELA 2	Características das gestantes aloimunizadas do estudo, no momento da admissão no serviço de referência.....	36
TABELA 3	Distribuição das gestações por causas de sensibilização materna.....	36
TABELA 4	Distribuição de freqüência dos antígenos eritrocitários envolvidos na sensibilização materna pelo sistema Rh, à admissão no serviço de referência.....	37
TABELA 5	Distribuição das gestações conforme titulação do teste de Coombs indireto à admissão no serviço de referência.....	37
TABELA 6	Classificação da gravidade da anemia fetal segundo os três critérios propostos.....	44
TABELA 7	Avaliação do grau de concordância, entre Nicolaidis <i>et al.</i> 1988 e Mari <i>et al.</i> 2000, no diagnóstico da anemia fetal grave.....	44
TABELA 8	Avaliação do grau de concordância, entre Nicolaidis <i>et al.</i> 1988 e Bahado-Singh <i>et al.</i> 1998, no diagnóstico da anemia fetal grave.....	45
TABELA 9	Avaliação do grau de concordância, entre Bahado-Singh <i>et al.</i> 1998 e Mari <i>et al.</i> 2000, no diagnóstico da anemia fetal grave.....	46
TABELA 10	Resultado perinatal dos fetos, segundo concordância na classificação da gravidade da anemia pelos critérios de Nicolaidis <i>et al.</i> , 1988 e Bahado-Singh <i>et al.</i> , 1998.....	49
TABELA 11	Resultado perinatal dos fetos segundo concordância na classificação da gravidade da anemia pelos critérios de Nicolaide <i>et al.</i> , 1988 e Mari <i>et al.</i> 2000.....	51
TABELA 12	Resultado perinatal dos fetos segundo concordância na classificação da gravidade da anemia pelos critérios de Bahado-Singh <i>et al.</i> 1998 e Mari <i>et al.</i> 2000.....	53
QUADRO 1	Fatores de risco para anemia fetal, na aloimunização pelo fator Rh.....	39
QUADRO 2	Crítérios de diagnóstico e classificação de anemia fetal empregados para comparabilidade neste estudo.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM Artéria cerebral média

CEMEFE Centro de Medicina Fetal

COEP Comitê de Ética em Pesquisa

CF Comprimento do fêmur

DBVE Diâmetro biventricular externo

DBP Diâmetro biparietal

DHPN Doença hemolítica perinatal

DP Desvio-padrão

g/dl Gramas por decilitro

ICF Índice cardiofemural

IgG Imunoglobulina do tipo G

IgM Imunoglobulina do tipo M

MoM Múltiplos da mediana

nm Nanômetro

pH Potencial hidrogeniônico

pCO₂ Pressão parcial do dióxido de carbono

pO₂ Pressão parcial de oxigênio

PVS-ACM Pico da velocidade sistólica na artéria cerebral média

Rh Rhesus

TIU Transfusão intrauterina

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 – REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 A anemia fetal.....	16
2.1.1 A embriologia do sistema hematopoiético.....	16
2.1.2 Conceituação da anemia fetal.....	17
2.1.3 Critérios para diagnóstico e classificação da anemia fetal.....	18
2.2 Aloimunização materna e Doença hemolítica perinatal	21
2.2.1 Patogenia da sensibilização materna pelos antígenos eritrocitários.....	21
2.2.2 Fisiopatologia da anemia fetal desencadeada por antígenos eritrocitários.....	23
2.2.3 Fisiopatologia do desequilíbrio ácido-básico associado à anemia fetal desencadeada por antígenos eritrocitários.....	25
2.3 O diagnóstico da anemia fetal	26
2.3.1 A identificação da aloimunização materna.....	26
2.3.2 A avaliação das condições fetais e seu impacto na condução da gestação aloimunizada.....	27
2.3.3 Métodos invasivos para diagnóstico de anemia fetal	28
2.3.3.1 A amniocentese	28
2.3.3.2 A Cordocentese	28
2.3.4 Métodos não invasivos para diagnóstico de anemia fetal	29
2.3.4.1 Doppler da artéria cerebral média	29
2.3.4.2 O Índice cardiofemural.....	30
3 OBJETIVOS	32
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	33
4.1 Pacientes	33
4.1.1 Critérios de inclusão.....	33
4.1.2 Critérios de exclusão.....	33
4.1.3 Característica das gestantes selecionadas	35
4.2 Métodos	38
4.2.1 O diagnóstico da anemia fetal.....	38
4.2.1.1 Indicações de cordocentese	38
4.2.1.2 Determinação da hemoglobina fetal	39
4.2.2 A classificação da anemia fetal	40
4.2.3 Avaliação do estado ácido-básico fetal	40
4.3 Aspectos éticos.....	41
4.4 Normalização da dissertação.....	41
4.5 Análise estatística.....	41
5 RESULTADOS	43

5.1 Estudo da concordância do diagnóstico e da classificação da anemia fetal.....	43
5.2 Comparação simultânea da anemia fetal pelos três critérios de diagnóstico e classificação estudados.....	46
5.3 Comparação do resultado perinatal segundo diferentes critérios de classificação da anemia fetal grave.....	47
6 DISCUSSÃO	54
7 CONCLUSÕES	61
8 BIBLIOGRAFIA	62
ANEXOS	68

1 INTRODUÇÃO

As consequências da aloimunização pelo fator Rh podem provocar grave comprometimento fetal. Apesar de praticamente estar sob controle nos países desenvolvidos, ainda acomete um grande número de mulheres nos países em desenvolvimento. O Brasil apresentou incidência de 2398 casos novos em 2009, correspondendo a 84 conceitos a cada 100.000 nascidos vivos (BRASIL, 2011). Em nosso meio, a doença hemolítica perinatal continua sendo a principal causa de anemia do conceito, mesmo com a recomendação para o uso rotineiro da imunoglobulina anti-D no pós-parto e pós-aborto. (LILEY, 1997; CABRAL; LIMA; CORREA, 1987; MOISE, 2005; NARDOZZA *et al.*, 2007). O uso profilático da imunoglobulina anti-D diminuiu drasticamente a incidência da aloimunização Rh em todo mundo. Porém, quando a mulher se sensibiliza, por falha ou ausência no emprego da imunoglobulina anti-D, aumenta o risco de evolução perinatal desfavorável, podendo culminar em sequelas graves para o conceito e até no óbito perinatal (CABRAL; LIMA; CORREA, 1987).

A gestante aloimunizada necessita de acompanhamento específico em centros de referência terciária capacitados para realizar o seguimento adequado desta gestação considerada de risco. É importante, assim, realizar o diagnóstico da anemia fetal, quando suspeitada, por técnicas não invasivas e, quando indicado, realizar procedimentos invasivos, como a cordocentese e a transfusão intrauterina (TIU), pois esta última é o único tratamento eficaz para o feto com anemia grave (CABRAL *et al.*, 1993). O Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais acompanha e estuda, há mais de 30 anos, as gestantes referenciadas com esta condição de risco e se tornou referência no diagnóstico, tratamento e pesquisas acerca da anemia fetal em todo o Brasil. O resultado perinatal, nestes casos, dependerá do seguimento adequado da gestação com incompatibilidade pelo sistema Rh, detecção da aloimunização e referenciamento precoce, além do diagnóstico da anemia e de sua gravidade durante o pré-natal. Sabe-se que apenas os fetos com anemia grave apresentarão benefício evidente da terapia transfusional, quando se consideram em contrapartida

os riscos inerentes do próprio procedimento invasivo (WELCH *et al.*, 1994; SANTIAGO *et al.*, 2008).

Em 2009, após a conclusão da residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, iniciei uma nova etapa na minha formação de médico especialista ao ingressar na residência de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Após um ano de residência nessa subespecialidade obstétrica, acompanhando de perto as gestantes aloimunizadas, passei a me interessar especialmente por esta doença, principalmente ao constatar a importância do impacto de um diagnóstico e tratamento corretos para uma boa evolução da gestação. Nos últimos três anos, minha motivação e interesse pelo estudo da anemia fetal e suas repercussões no prognóstico perinatal foram determinantes na escolha do tema como dissertação de mestrado.

Várias foram as pesquisas que antecederam e subsidiaram o presente estudo, em dissertações de mestrado, teses de doutorados e publicações científicas, de um período maior que trinta anos, abordando os mais variados aspectos da aloimunização materna pelo fator Rh. Na proposição de um novo índice de seguimento não invasivo da gestação aloimunizada, o índice cardiofemural (ICF) se destaca entre os estudos pioneiros desta linha de pesquisa (CABRAL *et al.*, 2008). Minha contribuição neste contexto se faz por meio de uma análise crítica dos atuais critérios de diagnóstico e classificação da anemia fetal, buscando apontar qual seria o melhor critério para a classificação da forma grave, uma abordagem inédita desta questão. Tal definição poderia ter impacto direto e positivo nos protocolos de acompanhamento dos fetos de risco, pois se trata de parâmetro fundamental para indicação da TIU, interrupção da gestação e prognosticador de sequelas em longo prazo e do óbito perinatal (CABRAL; PEREIRA, 2009; MOISE, 2008a).

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A anemia fetal

A anemia fetal, embora rara, é considerada uma condição que se associa a uma elevada morbidade e mortalidade perinatal (BOWMAN, 1997; CABRAL *et al.*, 2005a; KUMAR; REGAN, 2005). O estudo de suas causas, etiopatogenia e possibilidade de diagnóstico cria oportunidades para avaliação de intervenções cada vez mais eficazes no sentido de prevenir, tratar ou amenizar as suas consequências. Isso se aplica diretamente à assistência materno fetal em centros de referência terciária, assim como aos cuidados obstétricos em geral e à neonatologia.

2.1.1 A embriologia do sistema hematopoiético

O sistema hematopoiético do embrião humano se desenvolve a partir de um único tipo de célula totipotente, localizada na parede mesenquimatosa do saco vitelínico, sendo precursora tanto da linhagem mieloide como linfóide. A hematopoese fetal se processa em três períodos: mesoblástico, hepatoesplênica e mieloide. Cada um corresponde ao órgão em que ocorre a produção celular: vesícula alantoidea, fígado e baço, e medula óssea, respectivamente (NICOLAIDES, 1989).

No início do período fetal a hematopoese é assumida prioritariamente pelo fígado e, em torno de 16 semanas, a produção hepática decresce simultaneamente ao aumento da produção pela medula óssea (CABRAL; PEREIRA, 2009).

A concentração circulante de hemoglobina aumenta linearmente ao longo da gestação, variando de 11,5 g/dl com 18 semanas para 17,0 g/dl com 40 semanas. O aumento da concentração de hemoglobina representa uma resposta compensatória à hipóxia fisiológica que se instala com o evoluir da gravidez (NICOLAIDES, 1989).

A hemoglobina predominante na vida intrauterina é a hemoglobina fetal que, diferente da hemoglobina adulta, apresenta duas cadeias polipeptídicas do tipo

gama e duas do tipo alfa. As cadeias gama fetais ligam-se ao difosfoglicerato de forma diferente das cadeias das hemoglobinas maternas, de maneira a proporcionar uma maior afinidade pelo oxigênio. A produção de hemoglobina do tipo adulto se inicia na 11ª semana gestacional, mas apenas ao final da gestação se inicia a substituição de forma que, ao nascimento, cerca de 75% da hemoglobina circulante é do tipo fetal (CABRAL; PEREIRA, 2009).

2.1.2 Conceituação da anemia fetal

A anemia é entendida como uma deficiência de hemácias, que pode ser causada ou por perda muito rápida ou produção demasiadamente lenta de eritrócitos. Estes têm como principal função o transporte de hemoglobina que, por sua vez, é responsável pelo aporte adequado de oxigênio aos tecidos (FORESTIER *et al.*, 1991).

A anemia fetal está associada à diminuição da viscosidade sanguínea e à presença de hipóxia, que produzem aumento da velocidade do sangue. O feto anêmico responde à anemia com elevação do débito cardíaco secundário ao aumento da pré-carga e do volume de ejeção, sendo que a frequência cardíaca apresenta pequenos aumentos (RODRIGUES *et al.*, 2005; LAGE; CABRAL; LEITE, 2006; HANAN *et al.*, 2008). O estado de circulação hiperdinâmica é produzido com a finalidade de manter a oxigenação tissular. Com o esgotamento dos mecanismos de adaptação, começa a ocorrer perfusão inadequada dos tecidos, com consequente acidose, estado que desencadeia a insuficiência cardíaca (HUHTA, 2005).

Diversos mecanismos podem ser responsáveis pela diminuição no número de eritrócitos circulantes causadores da anemia intrauterina, ainda no período antenatal. Distúrbios hematológicos, como alfa talassemia, leucemia congênita entre outros, podem evoluir com anemia fetal, o que responde por aproximadamente 10 a 27% dos casos de hidropisia não imune (JAUNIAUX *et al.*, 1990).

Anemia fetal também pode ser resultado de uma perda excessiva de eritrócito por hemólise, como acontece na aloimunização materno-fetal, em decorrência de hemorragia, a exemplo da transfusão feto-materna ou feto-fetal em

gestações gemelares ou ainda decorrente de uma baixa produção eritrocitária, em doenças infecciosas como a parvovirose (MURAT; GALLAGHER, 1995).

No entanto, a aloimunização materno-fetal representa, ainda hoje, a principal causa de anemia fetal. A partir de 1968, houve considerável e universal diminuição de sua incidência, devido à utilização da imunoglobulina anti-D, (LILEY, 1997; MOISE, 2005). Porém, esse decréscimo foi bem menos expressivo nos países em desenvolvimento (CABRAL, LIMA, CORREA, 1987; NARDOZZA *et al.*, 2007).

2.1.3 Critérios para diagnóstico e classificação da anemia fetal

O diagnóstico e a classificação da anemia fetal dependem diretamente dos padrões normais estabelecidos para os valores da concentração de hemoglobina circulante, ao longo da gestação e de seus critérios de gravidade, esses definidos, geralmente, de maneira arbitrária pelos autores. Essas referências são fundamentais para a estratégia de acompanhamento da gestante com aloimunização pelo fator Rh. Os protocolos de acompanhamento baseiam-se na redução do risco perinatal e são pautados por intervenções oportunas e cada vez menos invasivas (MARI *et al.*, 2000). Até o momento existem três referências principais para o diagnóstico e classificação da anemia fetal:

- A curva proposta por Nicolaidis *et al.* (1988).
- A modificação dos valores de referência para classificação da anemia fetal grave proposta por Bahado-Singh *et al.* (1998).
- A curva proposta por Mari *et al.* (2000).

A primeira delas foi proposta por Nicolaidis *et al.* (1988) a partir de valores de referência obtidos por cordocentese genética em 154 fetos. Tal estudo propôs um nomograma de base para o seguimento de gestações complicadas pela aloimunização Rh. Constatou-se que a concentração da hemoglobina fetal aumenta no decorrer da gestação, conforme apresentado na FIG. 1.

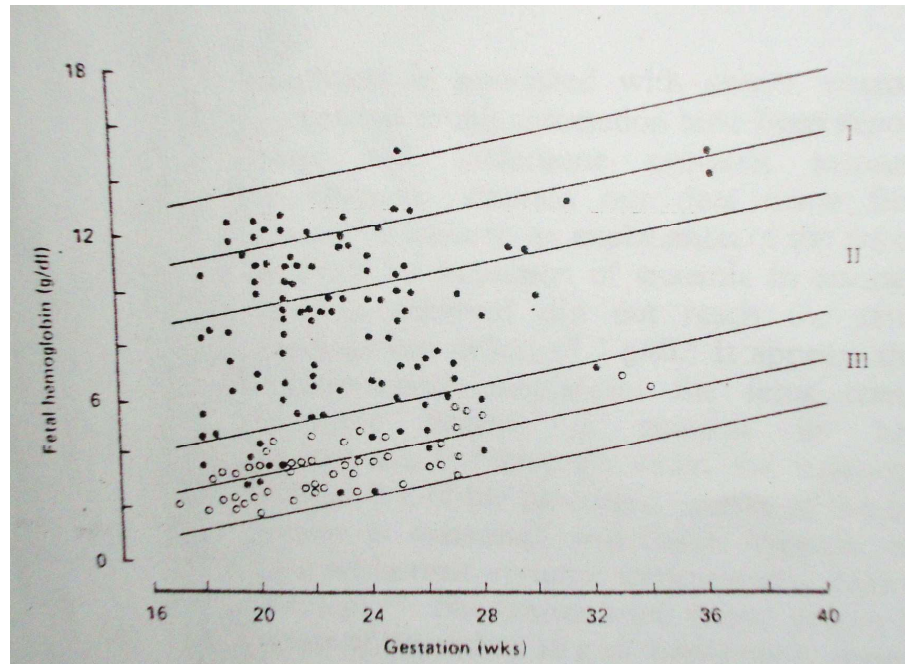


FIGURA 1 – Valores de referência para concentrações de hemoglobina fetal em função da idade gestacional, propostos por Nicolaidis *et al.* (1988).
Fonte: Nicolaidis *et al.*, 1988, p. 1074.

Nesta proposta, o diagnóstico e os padrões de gravidade da doença fetal são baseados nos do déficit de hemoglobina fetal em relação ao valor normal esperado para uma determinada idade gestacional. Quanto às classificações de gravidade da anemia fetal, considerou-se anemia leve quando o déficit de hemoglobina era menor que 2g/dl; como anemia moderada quando o déficit de hemoglobina esteve entre 2-7g/dl; e como anemia grave quando o déficit de hemoglobina era maior que 7g/dl. Este último padrão foi baseado na observação, entre seus casos, de que a hidropisia fetal ocorreu mais frequentemente acima deste valor (NICOLAIDES *et al.*, 1988).

Posteriormente, sobre o mesmo valor de referência proposto por Nicolaidis *et al.* (1988), surge uma outra proposta de classificação para a gravidade da anemia fetal. Bahado-Singh *et al.* (1998) definiram como anemia leve um déficit de hemoglobina maior ou igual a 2g/dl e menor que 5g/dl; como anemia grave um déficit de hemoglobina maior ou igual a 5g/dl, de acordo com a idade gestacional, para se obter um nível extra de segurança, pois o risco de hidropisia fetal é remoto abaixo deste valor (BAHADO-SINGH *et al.*, 1998).

Em seguida, outra referência para o diagnóstico e classificação da anemia fetal foi apresentada por Mari *et al.* (2000). A evolução dos valores da concentração

da hemoglobina fetal normal durante a gestação se baseou no estudo de 256 fetos não anêmicos, sendo as amostras obtidas por meio de cordocentese. Nessa proposta, observa-se que a hidropisia fetal é um evento raro em fetos com concentração de hemoglobina menor do que 5 g/dl. Este valor corresponde a uma concentração 0,47 vezes a mediana para dezoito semanas e 0,36 vezes a mediana para trinta e sete semanas, levando ao estabelecimento de critérios baseados em múltiplos da mediana (MOM) em relação ao valor esperado para a idade gestacional. Dessa forma, classificou-se a gravidade da anemia fetal em leve quando a concentração de hemoglobina está entre 0,84 e 0,65 o valor da mediana para a idade gestacional; em moderada quando a concentração de hemoglobina fetal está entre 0,65 e 0,55 o valor da mediana; e em anemia grave quando a concentração de hemoglobina fetal está menor que 0,55 vezes o valor da mediana (MARI *et al.*, 2000).

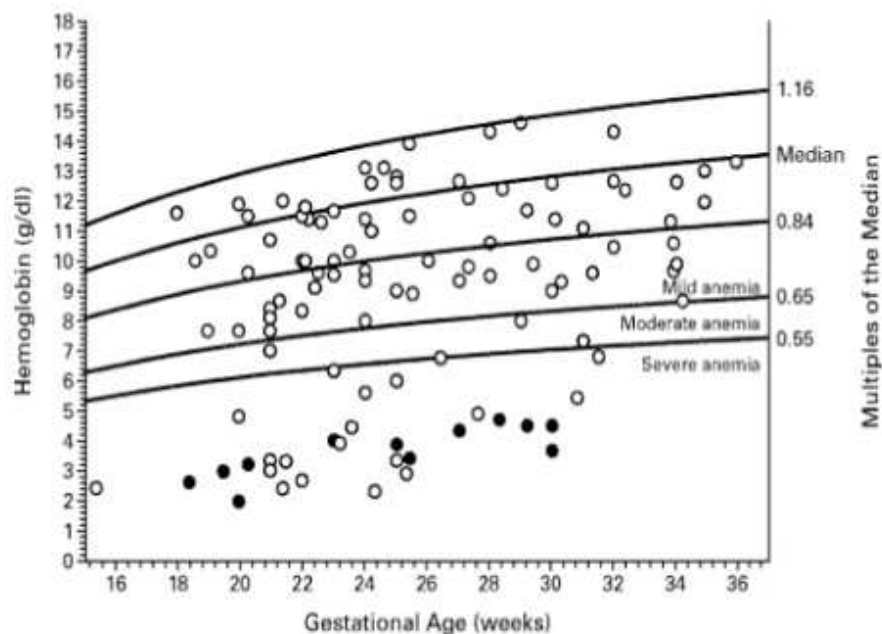


FIGURA 2 – Valores de referência para concentrações de hemoglobina fetal em função da idade gestacional, propostos por Mari et al., 2000.

Fonte: Mari *et al.*, 2000, p.11.

TABELA 1

Valores de referência para concentrações de hemoglobina fetal em função da idade gestacional, propostos por Mari *et al.*, 2000.

WEEK OF GESTATION	MULTIPLES OF THE MEDIAN				
	1.16	1.00 (MEDIAN)	0.84	0.65	0.55
	grams per deciliter				
18	12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22	13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30	14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.2	13.1	10.9	8.5	7.2
34	15.4	13.3	11.2	8.6	7.3
36	15.6	13.5	11.3	8.7	7.4
38	15.8	13.6	11.4	8.9	7.5
40	16.0	13.8	11.6	9.0	7.6

Fonte: Mari *et al.*, 2000, p.11.

As três propostas são usadas, sem que uma tenha excluído a possibilidade de se utilizar a outra (CABRAL *et al.*, 2010). Até o momento não há estudos publicados acerca da comparabilidade das curvas de normalidade propostas para a hemoglobina fetal, tampouco relativos aos critérios de diagnóstico e gravidade da anemia ou mesmo de seu impacto na condução de gestações complicadas pela aloimunização Rh.

2.2 Aloimunização materna e Doença hemolítica perinatal

2.2.1 Patogenia da sensibilização materna pelos antígenos eritrocitários

A hidropisia fetal foi descrita pela primeira vez por uma enfermeira francesa, Louise Borgeois, em 1609, após o nascimento de gêmeos. Ela observou que o primeiro gemelar nasceu hidrópico, falecendo imediatamente; e o segundo gemelar apresentou icterícia grave, vindo falecer alguns dias depois. No entanto, apenas em 1940, Landsteiner e Weiner descobriram o antígeno Rh D, utilizando macacos Rhesus (Rh) (BOWMAN, 1988).

As hemácias humanas apresentam revestimento de mais de três dezenas de antígenos específicos, entre eles destacam-se os que compõem o chamado fator Rh. O antígeno mais importante do ponto de vista imunológico é o Du, que classificará o indivíduo em Rh positivo ou negativo, a depender de sua presença ou ausência (BOWMAN, 1997; CABRAL, 2005b; KUMAR, 2005).

Os antígenos do sistema Rh são agrupados em três pares: Dd, Cc, Ee. O indivíduo Rh positivo apresenta pelo menos um gene D e a ausência de genes D caracteriza o indivíduo Rh negativo. A produção de anticorpos anti-D na gestante Rh negativo e passagem deles através da placenta é a causa da doença hemolítica perinatal (DHPN) em fetos Rh positivo (BOWMAN 1999; BAIOSCHI; NORDOZZA, 2009).

A sensibilização materna pelo fator Rh ocorre em duas etapas, sendo que na primeira é necessário apenas 1ml de sangue incompatível fetal presente na circulação materna para que a mesma ocorra (SCOTT *et al.*, 1977). Nessa situação, o antígeno incompatível estimula a resposta primária do indivíduo Rh negativo. Essa resposta inicia-se de três a quatro semanas após o contato e perdura por cerca de quatro meses. Essa fase da imunização é mediada pela imunoglobulina do tipo M (IgM), portanto é incapaz de atravessar a barreira placentária (CABRAL; PEREIRA, 2009). Na segunda etapa da sensibilização materna pelo fator Rh é necessário apenas um volume de hemácias Rh positivo de cerca de 0,01ml para desencadear resposta imunológica em mulheres Rh negativas sensibilizadas (CABRAL *et al.*, 2005c; KUMAR; REGAN, 2005; HURLEY, 2003). As imunoglobulinas produzidas são predominantemente do tipo G (IgG), as quais são capazes de atravessar livremente a placenta e atingir a circulação fetal (SCOTT *et al.*, 1977; CABRAL; PEREIRA, 2009).

Muitas são as causas que levam uma mulher portadora de sangue com hemácias Rh negativas entrar em contato com sangue Rh-incompatível, sendo que as obstétricas (abortamento, gravidez ectópica, hemorragias gestacionais, parto e os procedimentos propedêuticos e terapêuticos invasivos) têm assumido progressivamente uma maior importância. Isso acontece pois os cuidados transfusionais reduziram progressivamente essa forma de sensibilização materna (MANNING, 2000 ; CABRAL; PEREIRA, 2009).

2.2.2 Fisiopatologia da anemia fetal desencadeada por antígenos eritrocitários

O mecanismo patogênico básico da DHPN é a destruição de hemácias fetais Rh positivas por anticorpos maternos, causando anemia cuja intensidade dependerá da interação entre fatores imunológicos. São exemplos desses fatores a quantidade de anticorpos maternos que alcançam a circulação fetal, a avidéz ou constante ligadora do anticorpo e a quantidade de sítios antigênicos nas hemácias fetais (CONSONI, 2004).

Na maioria dos casos de doença aloimune, a anemia fetal resulta da hemólise e desenvolve-se de forma relativamente lenta, o que permite que o feto desenvolva mecanismos compensatórios como o aumento na produção de hemácias. Geralmente essa resposta fetal é muito ativa, podendo manter um nível adequado de hemoglobina, por algum tempo, o suficiente para assegurar oferta adequada de oxigênio aos tecidos. Por outro lado, há casos em que a anemia pode instalar-se de forma aguda, causando queda abrupta no número de eritrócitos sem que haja tempo de desenvolver os mecanismos adaptativos (BOWMAN, 1999).

Em resposta à hemólise consequente da anemia fetal de intensidade suficiente para levar à hipóxia tissular, os níveis de eritropoietina se elevam, estimulando a produção de células indiferenciadas hematopoiéticas. Inicialmente esse estímulo ocorre apenas na medula, porém em alguns fetos essa resposta inicial será inadequada, sendo necessário o estímulo da produção hematopoiética em áreas extramedulares, principalmente no fígado e baço (BRENNAND; CAMERON, 2008).

Nessas condições, a resposta extramedular frequentemente torna-se exagerada, o fígado e o baço aumentam muito de volume, em decorrência da substituição de células indiferenciadas hematopoiéticas. Isso leva à distorção da arquitetura normal pelo acúmulo de hepatócitos e à compressão dos canais vasculares normais por cordões de precursores hematopoiéticos, elevando conseqüentemente, a pressão no sistema venoso portal (NICOLAIDES, 1989). Com o avançar da doença, a albumina plasmática tende à queda, causando a diminuição da pressão oncótica tecidual, resultando em transudação do líquido intravascular para o espaço extravascular. Esse mecanismo explica o surgimento de derrame pleural, de derrame pericárdico, edema de tecido subcutâneo e, finalmente,

anasarca, quadro conhecido como hidropisia fetal (acúmulo de líquido em dois ou mais compartimentos do organismo fetal). (MANNING, 2000; MOISE *et al.*, 2002; CABRAL, *et al.*, 2005a).

Acredita-se que a hidropisia ocorra quando o déficit da concentração de hemoglobina é maior do que 7g/dL (NICOLAIDES, 1989; SOOTHILL *et al.*, 1987). A ocorrência simultânea de eritroblastose e déficit da concentração de hemoglobina maior do que 7g/dL sugere que a hidropisia fetal pode ser o resultado da infiltração extensa do fígado por tecido eritropoiético, levando à hipertensão portal consequente à compressão parenquimal dos vasos portais e hipoproteinemia (BOWMAN, 1999; NICOLAIDES; WARENSKI; RODECK, 1985).

No entanto, as relações entre o nível de hemoglobina fetal circulante, a oferta de oxigênio aos tecidos e a função orgânica é altamente complexa. A quantidade de oxigênio que pode ser transportada está diretamente relacionada à concentração de hemoglobina. A extração tecidual de oxigênio é variável e, contudo, aumenta à medida que cai a hemoglobina. A reserva entre demandas teciduais e a oferta de oxigênio é relativamente grande. E a demanda tecidual pode ser ainda mais reduzida em resposta à diminuição da oferta de oxigênio. Em consequência, o feto pode suportar níveis muito baixos de hemoglobina, desde que o estado se desenvolva lento o suficiente para que ocorra a adaptação (MANNING, 2000). A capacidade do feto em se adaptar é notável, e somente quando os níveis de hemoglobina fetal caem em torno de 10% dos níveis normais é que as variáveis biofísicas agudas e crônicas ficam claras e consistentemente anormais (MANNING, 2000; MOISE *et al.*, 2002).

É relatado que quatro são os fatores determinantes do débito cardíaco fetal: a frequência cardíaca, a pré-carga, a pós-carga e a contratilidade miocárdica. Como não há alteração da frequência cardíaca nos fetos anêmicos e não tem sido demonstrada uma elevação da pós-carga, o aumento do débito cardíaco resulta, principalmente, de dois mecanismos adaptativos fetais: o aumento do retorno venoso e contratilidade cardíaca (MARI *et al.*, 1990). Uma vez que a anemia fetal continue a se agravar, a hipóxia e a acidemia resultam em redistribuição de fluxo sanguíneo para órgãos vitais como o cérebro, coração e adrenais por meio de vasodilatação nestes locais (PEETERS *et al.*, 1979).

Nessas condições, observa-se um aumento da pressão arterial sistêmica e da resistência vascular periférica. Como resultado dessa resposta vasoativa e da

hipóxia acentuada, estabelece-se um quadro de insuficiência cardíaca (NICOLINI *et al.*, 1989). A redistribuição de fluxo para órgãos vitais diminui a perfusão renal, privilegiando os órgãos nobres (WEISMANN; ROBILLARD, 1988).

O mecanismo de morte do feto com anemia crônica e grave não costuma resultar da própria anemia em si, mas é consequência do esgotamento de suas respostas compensatórias. O volume intravascular cai à medida que cada vez mais líquido é perdido para os espaços peritoneal, pleural, tecidual e cardíaco, com consequente declínio do débito cardíaco efetivo. No feto moribundo, o coração dilata-se e a ação miocárdica parece acentuadamente diminuída em força e frequência (BOWMAN, 1999; MANNING, 2000; CABRAL *et al.*, 2005a).

2.2.3 Fisiopatologia do desequilíbrio ácido-básico associado à anemia fetal desencadeada por antígenos eritrocitários

Em condições normais, a concentração de íons de hidrogênio nos líquidos corporais depende do balanço entre a produção e a excreção desse próton. A manutenção do potencial hidrogeniônico (pH) sanguíneo na faixa compatível com o funcionamento celular ótimo depende da regulação da quantidade de ácidos e de bases livres no compartimento intra e extracelulares. Os sistemas tampão orgânicos mantêm o equilíbrio entre os ácidos e as bases livres (MARTIN; MCGOLGIN, 1990). No feto, o principal sistema tampão para a manutenção do equilíbrio ácido-básico é feito pela própria hemoglobina (BERG; MOCZKO; STRYER, 2002). Cada molécula de hemoglobina é capaz de transportar quatro moléculas de oxigênio por vez, pois há quatro complexos *hemes* ligados em uma molécula de hemoglobina. A ligação desse complexo com o oxigênio depende de diversos fatores, como pH, pressão parcial dos gases e temperatura. Com o avançar de uma gestação saudável, verifica-se uma redução fisiológica do pH e da pressão parcial de oxigênio (pO₂) medidos no sangue umbilical. A pressão parcial do dióxido de carbono (pCO₂) tende à elevação e os níveis de lactato não se alteram (SOOTHIL *et al.*, 1987). Como a concentração de lactato é maior no sangue venoso umbilical do que no sangue arterial umbilical, sugere-se que o feto humano normoxêmico é um consumidor de lactato. (NICOLAIDES; ECONOMODES; SOOTHIL, 1989).

Na presença de anemia fetal, a queda dos níveis de hemoglobina causa progressivo aumento da quantidade de íons hidrogênio e diminuição das bases livres, provocando conseqüente acidemia fetal, pH de sangue de cordão umbilical abaixo de 7,2 (BERG; MOCZKO; STRYCER, 2002).

Nos casos de anemia fetal grave, instala-se acidose metabólica sistêmica, resultante da redução da capacidade placentária de realizar o clareamento do lactato, cuja concentração encontra-se aumentada no sangue venoso umbilical (NICOLAIDES, 1989). Esse aumento do lactato ocorre, geralmente, nos casos de hipóxia grave, devido à inibição do ciclo de Krebs, com conseqüente conversão do ácido pirúvico em ácido láctico, sob a ação da desidrogenase láctica (NICOLAIDES, 1989).

Na presença de acidose grave, há comprometimento de processo mitótico e amadurecimento histológico do encéfalo fetal. Quando a acidose é prolongada, podem ocorrer repercussões sobre o desenvolvimento encefálico e comprometimento neurológico futuramente no indivíduo (GRAB *et al.*, 1999).

Soothil *et al.* (1995) observaram uma correlação inversa entre o quociente de desenvolvimento e o grau de acidemia fetal. Eles encontraram, ainda, uma correlação significativa entre as quedas nos valores de pH no sangue fetal e quociente de neuro-desenvolvimento subsequente (SOOTHIL *et al.*, 1995).

2.3 O diagnóstico da anemia fetal

Um dos grandes desafios na condução de gestações complicadas pela aloimunização materna pelo fator Rh tem sido o diagnóstico oportuno da anemia fetal e, cada vez mais, realizado de forma não invasiva. O acompanhamento da gestante Rh negativa durante o pré-natal e o encaminhamento para centros de referência dos casos em que a sensibilização já ocorreu são determinantes fundamentais do prognóstico perinatal.

2.3.1 A identificação da aloimunização materna

É consenso que, na primeira consulta de pré-natal, deve-se determinar o grupo sanguíneo e o fator Rh da gestante. Se o fator Rh for negativo, determina-se o

grupo sanguíneo e fator Rh do parceiro. Se confirmado a incompatibilidade, o primeiro passo será a solicitação do teste *Coombs* indireto qualitativo e quantitativo para definição da presença, ou não, de anticorpos no sangue materno e do grau de sensibilização. Para definir o tipo de anticorpo responsável pela positividade do teste de *Coombs* indireto, deve-se realizar o painel de hemácias para identificação dos antígenos sensibilizadores específicos do sistema Rh (MANNING, 2000; CABRAL *et al.*, 2005a).

O nível crítico de titulação do teste de *Coombs* indireto varia de uma instituição para outra, e se baseia na associação dos resultados clínicos da doença hemolítica perinatal. No entanto, muitos centros de referência não possuem um número adequado de gestações complicadas com hidropisia fetal para determinar, com certeza, o nível crítico da titulação (NICOLAIDES; RODECK, 1992; SANTIAGO *et al.*, 2008).

2.3.2 A avaliação das condições fetais e seu impacto na condução da gestação aloimunizada

O diagnóstico precoce da anemia fetal e o tratamento desta entidade por meio da TIU melhoraram significativamente o prognóstico das gestações complicadas por aloimunização materna. Durante muito tempo, o passado obstétrico e a determinação quantitativa do teste de *Coombs* indireto constituíam os únicos métodos para avaliação diagnóstica da anemia fetal (WELCH, *et al.*, 1994; SANTIAGO *et al.*, 2008). Recentemente, testes invasivos como a amniocentese e cordocentese revelaram-se eficazes para identificar a gravidade da doença. Contudo, como esses métodos apresentam risco para o feto e promovem agravamento da doença materna, novos métodos não invasivos têm sido avaliados para prever a gravidade da anemia fetal (HARRINGTON; FAYYAD, 2002).

Após ser reconhecida a sensibilização materna, deve-se tentar verificar se o feto apresenta algum grau de hemólise ou se encontra anêmico. A doença hemolítica tende a recorrer mais grave e precocemente nas gestações subsequentes de fetos de risco. Portanto, a determinação do risco e a instituição do tratamento devem sempre preceder a idade gestacional de acometimento da

gestação anterior, sendo que a primeira avaliação deve ser realizada entre 18 e 20 semanas (MOISE, 2008b; PARES *et al.*, 2008).

Existem métodos invasivos e não invasivos para avaliar o grau de comprometimento do concepto (KUMAR; REGAN, 2005; MOISE, 2006; OEPKES *et al.*, 2006; CABRAL; PEREIRA, 2009; MOISE, 2008a).

2.3.3 Métodos invasivos para diagnóstico de anemia fetal

2.3.3.1 A amniocentese

Liley (1963) foi o primeiro a descrever o uso da amniocentese para prever a gravidade da anemia hemolítica fetal. Por meio da espectrofotometria do líquido amniótico, em um comprimento de onda de 450 nm, estima-se a concentração de bilirrubina, determinando de forma indireta o nível de hemólise no feto (LILEY, 1963). O risco de complicações da amniocentese é estimado entre 0,25% e 1,00%, sendo necessários, geralmente, procedimentos sucessivos. A hemorragia materno-fetal ocorre de 2,3% a 17% dos procedimentos, com conseqüente potencial de agravamento da doença hemolítica (BOWMAN; POLLOCK, 1985; TABOR; BANG; NORGAARD-PEDERSEN, 1987).

Com o advento da cordocentese, possibilitando a medida direta da concentração da hemoglobina fetal e, principalmente, com a segurança cada vez maior no emprego de métodos não invasivos de avaliação do estado anêmico fetal, este método caiu em desuso (CABRAL; PEREIRA, 2009; MOISE, 2006; OEPKES *et al.*, 2006).

2.3.3.2 A Cordocentese

A cordocentese na aloimunização materno-fetal permite a determinação direta da concentração de hemoglobina e do hematócrito fetal, assim como a avaliação de outros parâmetros que se relaciona com o grau de anemia: contagem de reticulócitos, níveis de bilirrubina, determinação de grupo sanguíneo e fator Rh

fetal e teste de *Coombs* direto. Permitindo também, simultaneamente, o tratamento do feto anêmico, por meio da TIU (MOISE *et al.*, 2002; CABRAL; PEREIRA, 2009).

Atualmente, a cordocentese está indicada somente nos casos de comprometimento fetal sugerido pelos exames não invasivos de detecção da anemia fetal, principalmente o Doppler da artéria cerebral média fetal e o índice cardiofemural. Isso acontece por esse ser um procedimento que apresenta risco de complicações elevado (1% a 2%) e por apresentar risco de hemorragia feto-materna capaz de provocar aumento na produção de anticorpos agravando as condições fetais (MOISE *et al.*, 2002; CABRAL; PEREIRA, 2009).

2.3.4 Métodos não invasivos para diagnóstico de anemia fetal

Os estudos sobre a hemodinâmica de fetos humanos sempre foram limitados pela ausência de métodos adequados. Muito dos conhecimentos existentes, atualmente, são resultado do estudo da hemodinâmica de fetos de animais. Contudo, nos últimos anos, o surgimento do ultrassom, da cardiocotografia e, principalmente, da dopplerfluxometria e sua difusão em obstetrícia, permitiram o estudo das condições fetais. Isso possibilitou melhor conhecimento dos mecanismos adaptativos dos agravos intrauterinos (LOPES, 2001; MELO, 2000).

2.3.4.1 Doppler da artéria cerebral média

Vários vasos sanguíneos foram submetidos a estudos com o intuito de prever a anemia fetal, no entanto, a artéria cerebral média (ACM) é hoje o vaso de escolha para a realização do doppler (MOISE *et al.*, 2002).

A queda da viscosidade sanguínea e o aumento do débito cardíaco, decorrentes da anemia, determinam a elevação na velocidade do fluxo nas artérias fetais, objetivando manter aporte adequado de oxigênio para os tecidos, que pode ser demonstrado pelo exame de dopplerfluxometria da ACM (NICOLAIDES *et al.*, 1988).

Mari *et al.* (1995) foram os primeiros a relatar que o pico da velocidade sistólica na artéria cerebral média (PVS-ACM) estava aumentado em fetos anêmicos (MARI *et al.*, 1995). Em um estudo subsequente, investigou-se 111 fetos com risco

de anemia secundária a sensibilização Rh, sendo possível predizer fetos com anemia moderada/grave com uma sensibilidade de 100%, para um falso positivo de 12%. Neste estudo foi usado o corte de 1,5 MoM para a velocidade máxima na ACM. No entanto, este mesmo estudo não se mostrou adequado para predizer anemia fetal leve, porém clinicamente este achado não é um problema, pois fetos com anemia leve não necessitam de terapia intra-uterina. Observou-se, também, um aumento no índice de falso positivo quando realizado o doppler em gestações acima de 35 semanas (MARI *et al.*, 2000). Os estudos de Bahado-Singh *et al.* (2000) e Stefos *et al.* (2002) corroboraram estes achados.

Mari *et al.* (2002) confirmaram que a medida do PVS-ACM é o melhor parâmetro não invasivo no manejo das gestações comprometidas pela aloimunização. Provavelmente, seu emprego evita desnecessárias amniocenteses e cordocenteses.

A realização de análise consecutiva da medida do PVS-ACM em fetos com risco de anemia permitirá ao clínico identificar, com o avanço da gestação, aqueles fetos que realmente necessitarão de terapia intra-uterina. (DETTI *et al.*, 2002)

2.3.4.2 O Índice cardiofemural

Sabe-se que o feto anêmico tem comportamento cardiovascular típico da insuficiência cardíaca, apresentando dilatação de câmaras e hipertrofia do músculo cardíaco. Analisando essas modificações anatomopatológicas cardíacas, descreveu-se um novo parâmetro não invasivo de detecção de anemia, que é o índice cardiofemural (CABRAL, *et al.*, 2008)

Em 1984, De Vore, Siassi e Platt. (1985) avaliaram a medida do diâmetro biventricular externo (DBVE), no modo M, e criaram um nomograma correlacionando-o ao diâmetro biparietal (DBP). Considerando-se que anomalias cranianas podem prejudicar a avaliação do DBVE, por meio da comparação com o DBP, foi feito novo estudo correlacionando o DBVE com o comprimento do fêmur (CF) (DE VORE; SIASSI; PLATT, 1985).

Ouzounian *et al.* (1997) acompanharam 63 gestações complicadas pela aloimunização Rh e concluíram que uma medida de DBVE acima do percentil 95

para a idade gestacional, estava associada à maior probabilidade de anemia neonatal e transfusão.

Barcelos (2003), em dissertação de mestrado, realizada na Faculdade de Medicina da UFMG, avaliou a acuidade do ICF na predição da anemia fetal por antígenos eritrocitários. O ICF foi obtido pela relação entre a medida do DBVE e a medida do CF (DBVE/CF). O autor verificou uma correlação inversa e significativa entre esse índice e a hemoglobina fetal, sugerindo um valor de corte de 0,6. O valor de 0,6 foi considerado o melhor ponto de corte para esse índice por apresentar um equilíbrio entre a sensibilidade (80,85%) e a especificidade (83,13%). A conclusão foi que o índice cardiofemural apresentou boa acuidade para predizer a anemia fetal por antígenos eritrocitários. As grandes vantagens do índice cardiofemural relacionam-se à simplicidade do exame e à facilidade de execução, além de ser um exame fidedigno em transfusões subsequentes e em idade gestacional acima de 35 semanas (CABRAL *et al.*, 2008).

A alteração do ICF ainda parece correlacionar as alterações gasométricas (KRETTLI, 2006) com o aumento do risco de hidropisia e mortalidade perinatal (RODRIGUES *et al.*, 2007). Já o ICF normal parece assegurar boa função miocárdica fetal (BONOMI, 2007; CABRAL *et al.*, 2010).

3 OBJETIVOS

- Analisar comparativamente os parâmetros atuais de diagnóstico e classificação da anemia fetal, identificando suas discordâncias.
- Discutir e apontar o critério mais adequado para a identificação de fetos gravemente anêmicos, baseado na evolução perinatal dos casos já acompanhados no serviço.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Trata-se de estudo retrospectivo de uma coorte de gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, cujos fetos foram submetidos à cordocentese por apresentarem risco de anemia intra-uterina, durante o período de 1999 a 2009. As gestantes eram provenientes do serviço municipal de pré-natal em atenção primária da prefeitura de Belo Horizonte e de várias outras cidades do estado de Minas Gerais. Elas foram referenciadas ao CEMEFE do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais após diagnóstico da aloimunização Rh, realizado por meio do teste de *Coombs* indireto titulado e/ou exame de ultrassom já mostrando sinais de hidropisia fetal.

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram avaliados os registros médicos em prontuário de todos os casos encaminhados ao CEMEFE por aloimunização Rh no período proposto, sendo selecionados aqueles a partir dos seguintes critérios:

- Ter sido o feto de gestante aloimunizada submetido à cordocentese, conforme protocolo do serviço (ANEXO A).
- Possuir registro dos valores da concentração de hemoglobina no momento da primeira cordocentese.
- Apresentar idade gestacional confirmada pela data da última menstruação confiável e, preferencialmente, de ultrassom da primeira metade da gravidez.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Registro incompleto das informações em prontuário: indefinição da idade gestacional e do valor da hemoglobina e/ou gasometria, na primeira cordocentese.
- Doenças fetais que pudessem comprometer sua hemodinâmica ou equilíbrio ácido-básico, além da aloimunização Rh, como: cromossomopatias, malformações e crescimento intra-uterino restrito.

Durante este período, do universo de 329 gestações com diagnóstico de aloimunização materna acompanhadas no serviço universitário de referência. Dessas, 151 foram submetidas a cordocentese para confirmação do estado anêmico fetal, por meio da dosagem direta de hemoglobina e gasometria em sangue fetal, com o intuito também de avaliar a necessidade de transfusão intrauterina.

Foram excluídos 46 fetos da análise, sendo que em 40 fetos o motivo foi a indefinição da idade gestacional na qual foi realizada a primeira cordocentese, e em seis deles não foi encontrado o valor correto da hemoglobina e/ou da gasometria. O estudo avaliou, portanto, um total de 105 fetos, conforme apresentado no diagrama de recrutamento da FIG. 3.

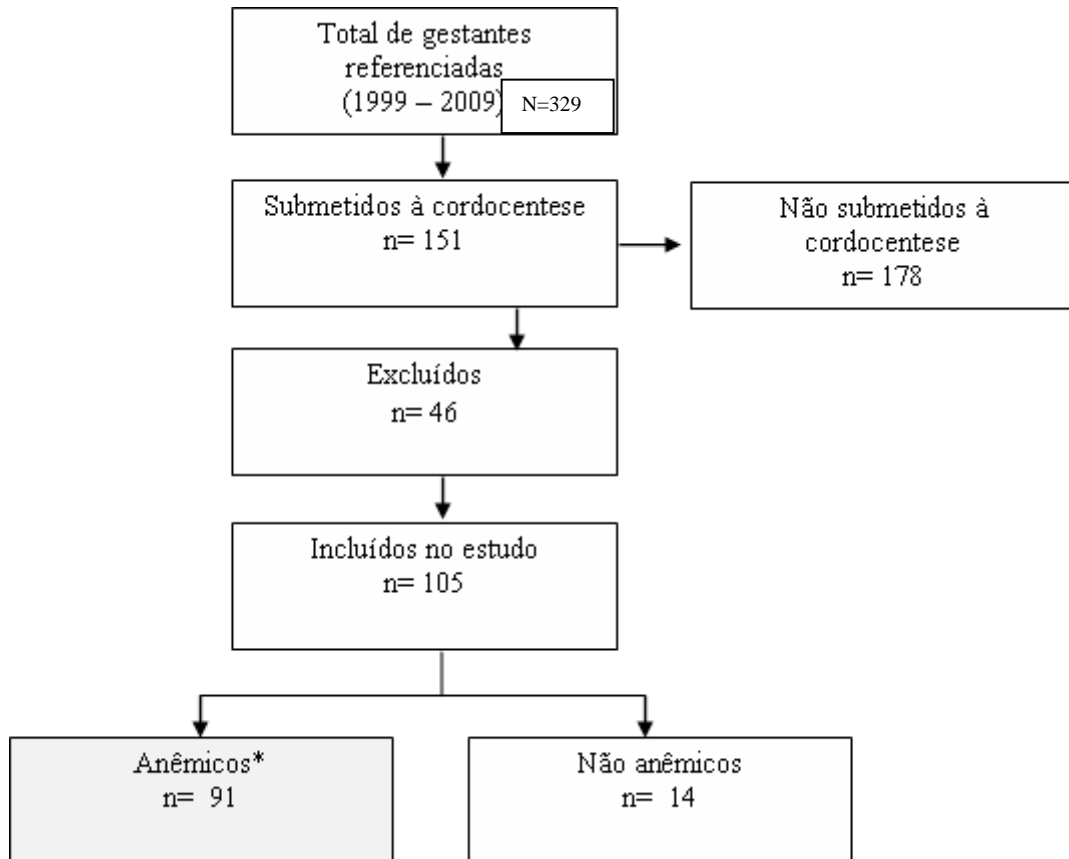


FIGURA 3 - Diagrama de fluxo da seleção dos casos para o estudo
Nota: *anemia segundo critério de Nicolaidis *et al.*, 1988.

Como um estudo observacional retrospectivo, sua realização não implicou em quaisquer alterações na condução dos casos.

4.1.3 Característica das gestantes selecionadas

As gestações estudadas foram caracterizadas conforme características maternas avaliadas no momento do referenciamento para o CEMEFE da UFMG (TAB. 2). Nota-se que o primeiro atendimento no centro de medicina fetal aconteceu tardiamente, em média no início do terceiro trimestre gestacional.

TABELA 2
Características das gestantes aloimunizadas do estudo, no momento da admissão no serviço de referência

Características maternas	N	Média ± DP	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Idade da gestante (anos)	105	29,7 ±5,3	30	19	43
Paridade	105	.	4	1	11
Idade gestacional (semanas)	105	27,9 ± 3,9	28	19	34
Total	105				

Fonte: Dados da Pesquisa.

Quanto às causas de sensibilização materna pelo fator RH, a falta de imunoprofilaxia, mesmo que evitável, respondeu pela grande maioria dos casos (97,7% - TAB. 3), sendo mais frequente no pós-parto (82,1%).

TABELA 3
Distribuição das gestações por causas de sensibilização materna

Causas de aloimunização pelo sistema Rh	n	% do grupo	% acumulado
Ausência de imunoprofilaxia pós-parto	87	82,1	82,1
Ausência de imunoprofilaxia pós-aborto	8	7,8	89,9
Ausência de imunoprofilaxia em sangramentos na gestação	1	0,8	90,7
Transfusão de sangue incompatível	7	7,0	97,7
Falha da imunoprofilaxia	2	2,3	100
Total	105	100	100

Fonte: Dados da Pesquisa.

Quanto à frequência dos antígenos eritrocitários, observa-se que em 99% dos casos o antígeno D encontra-se presente sozinho ou agrupado com outros antígenos (TAB. 4).

TABELA 4
Distribuição de freqüência dos antígenos eritrocitários envolvidos na sensibilização materna pelo sistema Rh, à admissão no serviço de referência

Painel de hemácias	N	% grupo	% acumulado
ANTI –D	54	54,5	54,5
ANTI –D + ANTI –C	32	32,5	87
ANTI-D + ANTI-C + ANTI –E	5	5,0	92
ANTI – D + ANTI c	3	3,0	95
ANTI-D + ANTI-KELL	2	2,0	97
ANTI-D +ANTI-C +ANTI-Fy ^a	1	1,0	98
ANTI – D + ANTI Kja	1	1,0	99
Anti – C	1	1,0	100
TOTAL	99	100	

Fonte: Dados da Pesquisa.

Na TAB. 5 observou-se que 80,6% das gestações apresentavam titulação elevada do teste de *Coombs* indireto ($\geq 1: 64$) no momento da admissão no serviço de referência.

TABELA 5
Distribuição das gestações conforme titulação do teste de *Coombs* indireto à admissão no serviço de referência

Titulação do teste de Coombs indireto	N	% grupo	% acumulado
$\leq 1:8$	1	1,0	1,0
1:16	10	10,2	11,2
1:32	8	8,2	19,4
1:64	22	22,4	41,8
1:128	11	11,2	53,0
$\geq 1:256$	46	47	100
TOTAL	98	100	100

Fonte: Dados da Pesquisa.

No momento da admissão cerca de (24,8%) dos fetos, ao chegar no serviço de referencia, já estavam em acentuado grau de anemia, apresentando sinais de descompensação cardíaca (hidropisia fetal), mostrado na FIG. 4.

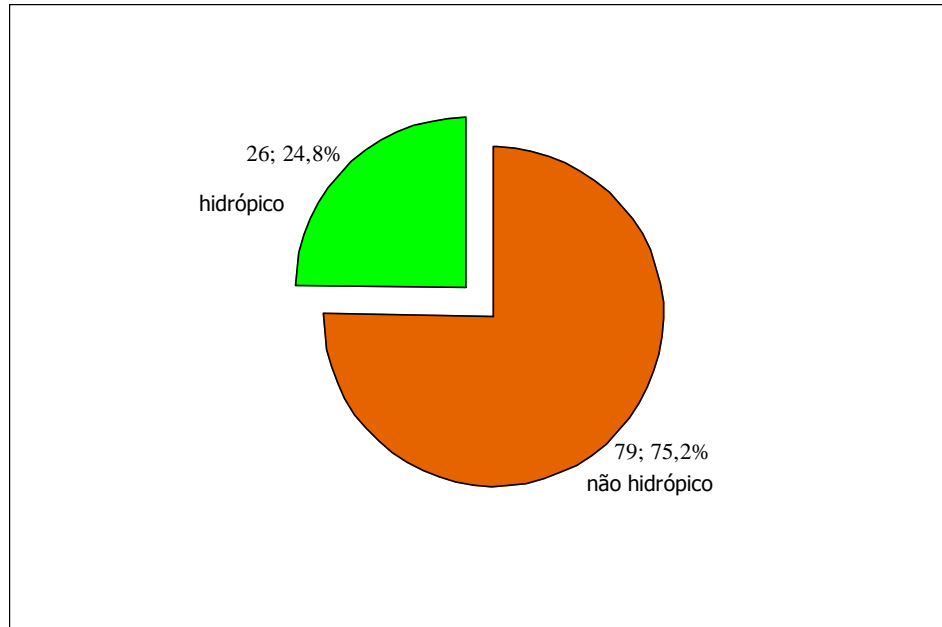


FIGURA 4 – Distribuição dos fetos segundo presença ou ausência de hidropisia, no momento da primeira cordocentese
Fonte: Dados da Pesquisa

4.2 Métodos

As informações sobre a história obstétrica e a evolução das gestações foram obtidas por meio de busca ativa nos prontuários, sendo em seguida confeccionado um banco de dados para posterior análise estatística. Isso aconteceu para caracterizar as condições fetais, no momento de sua chegada ao serviço de referência, identificando o estado de anemia e o tratamento proposto, assim como sua evolução perinatal. As variáveis selecionadas foram: idade gestacional no momento da cordocentese, valor da hemoglobina e gasometria, medidas durante a primeira cordocentese realizada no serviço universitário de referência, presença de hidropisia e evolução perinatal (Índice de Apgar, Peso ao nascimento, óbito perinatal).

4.2.1 O diagnóstico da anemia fetal

4.2.1.1 Indicações de cordocentese

Este procedimento foi indicado de acordo com o protocolo do CEMEFE do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, apresentado no Quadro 1. Durante os 11 anos deste estudo duas abordagens foram utilizadas para indicação do procedimento fetal invasivo, sendo a primeira delas entre 1999 e 2002 e a segunda entre 2002 e 2011. Para maiores detalhes os protocolos completos encontram-se no Anexo A.

QUADRO 1

Fatores de risco para anemia fetal, na aloimunização pelo fator Rh

**Indicações de cordocentese na propedêutica da isoimunização
materna**

História obstétrica de natimorto hidrópico

Teste de coombs indireto > 1:128

Espectrofotometria 1A/1B

Presença de hidropisia

PVS-ACV alterado à Dopplerfluxometria

ICF alterado

Nota: PVS-ACM: pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média; ICF: índice cardíofemural.

4.2.1.2 Determinação da hemoglobina fetal

O valor da hemoglobina e do perfil gasométrico fetal foi determinado por meio de amostra de sangue obtida pela cordocentese.

- Técnica de cordocentese: A obtenção do sangue fetal foi realizada por punção do cordão umbilical, guiado por ultrassonografia, de acordo com a técnica de Daffos *et al.* (1983) (ANEXO B).
- Dosagem de hemoglobina fetal: uma gota de sangue foi imediatamente inserida em equipamento de micro-dosagem (HEMOCUE) para rápida análise e determinação quantitativa da hemoglobina no sangue por meio

de fotômetro especialmente projetado para essa finalidade. A outra metade da amostra foi enviada ao Laboratório Central do HC/UFMG para confirmação da hemoglobina dosada no HEMOCUE®, avaliação do VCM, determinação do grupo sanguíneo e Rh e teste de *Coombs* direto.

4.2.2 A classificação da anemia fetal

O CEMEFE da UFMG vem utilizando o critério de diagnóstico e classificação da anemia fetal proposto por Nicolaides *et al.* (1988). No entanto, para fins do presente estudo, a classificação da anemia fetal foi também realizada a partir dos critérios de classificação sugerido por Bahado-Singh *et al.* (1998) e pela curva de valores normais e classificação de gravidade da anemia propostos por Mari *et al.* (2000), ambos descritos sumariamente no Quadro 2.

QUADRO 2
Critérios de diagnóstico e classificação de anemia fetal empregados para comparabilidade neste estudo.

	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia grave
Critério de Nicolaides <i>et al.</i> , 1988	Déficit de hemoglobina $\leq 2\text{g/dl}$	Déficit de hemoglobina entre 2g/dl e 7g/dl	Déficit de hemoglobina $\geq 7\text{g/dl}$
Recomendação de Bahado-Singh 1998 sobre a curva de normalidade de Nicolaides <i>et al.</i> , 1988	Déficit de hemoglobina $\geq 2\text{g/dl}$ e $< 5\text{g/dl}$...	Déficit de hemoglobina $\geq 5\text{g/dl}$
Critério de Mari <i>et al.</i> , 2000	Déficit de hemoglobina entre $0,84$ e $0,65\text{MOM}$	Déficit de hemoglobina entre $0,65\text{g/MOM}$ e $0,55\text{MOM}$	Déficit de hemoglobina $\leq 0,55\text{MOM}$

Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.3 Avaliação do estado ácido-básico fetal

Na mesma punção realizada para o diagnóstico de anemia fetal em fetos suspeitos, foram medidas a concentração do pH, excesso de bases, pO_2 , pCO_2 , no entanto, para fins de análise, foi escolhido apenas o pH.

Para isso, uma amostra de cerca de 1ml de sangue fetal foi colhida em cada amostra de sangue fetal obtida por cordocentese guiada por ultrassonografia.

Utilizou-se equipamento específico para gasometria de micro-dosagem, (BAYER DIAGNOSIS) que permite a realização do estudo gasométrico com 1,0 ml de sangue fetal em seringa de insulina, previamente banhada com 0,1 ml de heparina sódica 5000UI/ml.

4.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número 0480020300010, sendo respeitados todos os princípios de pesquisa em humanos. Todas as gestantes acompanhadas participaram voluntariamente, sendo informadas sobre os objetivos do trabalho e tendo assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C).

4.4 Normalização da dissertação

A normalização desta dissertação baseou-se nas regras de formatação propostas pelo padrão UFMG - 2009 (FRANÇA, 2009).

4.5 Análise estatística

A descrição das características do grupo de estudo foi realizada por meio das variáveis contínuas: idade materna, paridade, idade gestacional no momento da primeira cordocentese, empregando-se seus valores médios e desvio padrão, mediana e amplitude, segundo natureza de sua distribuição de frequência. Os dados agrupados: causas de sensibilização atribuídas pela história clínica, antígenos eritrocitários envolvidos, valor da titulação do teste de *Coombs* indireto e presença de hidropisia fetal tiveram sua frequência absoluta, relativa e acumulada descritas em tabelas.

Os valores da concentração de hemoglobina fetal, aferidos durante a primeira cordocentese, foram plotados em valores absolutos em gráfico de frequência do tipo *dotplot*. Sua distribuição por idade gestacional foi mostrada em

gráficos contendo os valores de referência recomendados para o diagnóstico da forma grave de anemia fetal. Isso foi feito para melhor compreensão das concordâncias e divergências entre os critérios propostos por Nicolaidis *et al.* (1988) Bahado-Singh *et al.* (1998) e Mari *et al.* (2000).

O grau de concordância no diagnóstico de anemia grave, a partir dos julgamentos diferenciados recomendados pelos três critérios utilizados, foi analisado empregando-se o cálculo da concordância simples e do índice Kappa de Cohen, com respectivos intervalos de confiança de 95%.

Avaliou-se o resultado perinatal por meio dos indicadores: valor do pH do sangue fetal e presença de hidropisia, tomados no momento da primeira cordocentese. Também pela ocorrência de óbito perinatal, Índice de APGAR de 5º minuto e peso ao nascimento, comparando-se seus valores entre grupos de concordância na classificação da anemia fetal. Para tal, os casos foram distribuídos entre casos concordantes no diagnóstico da forma grave da anemia fetal, casos concordantes na forma não-grave ou ausência de anemia e casos discordantes em anemia grave. Para as diferenças no resultado perinatal, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para as variáveis numéricas, devido à sua natureza de frequência não-normal neste estudo e o teste de qui-quadrado de Pearson para dados categóricos. Considerou-se como significativa probabilidade de 5% ($p < 0,05$) para os testes de hipóteses. O índice Kappa foi considerado elevado quando seu valor foi superior a 0,70 e moderado entre 0,40 e 0,70.

Para realização da análise estatística utilizou-se o programa MINITAB® Release 14.12.0 © 1972 - 2004 Minitab Inc.

5 RESULTADOS

Em um total de 105 fetos incluídos na análise, o valor da concentração de hemoglobina medida em sangue obtido na primeira cordocentese variou de no mínimo 2,2 (g/dl) até o máximo de 16,4 (g/dl), sendo que a média foi de 9,4 (g/dl) com desvio padrão de 3,4 (g/dl). A distribuição de frequência desta variável foi apresentada no GRAF. 1.

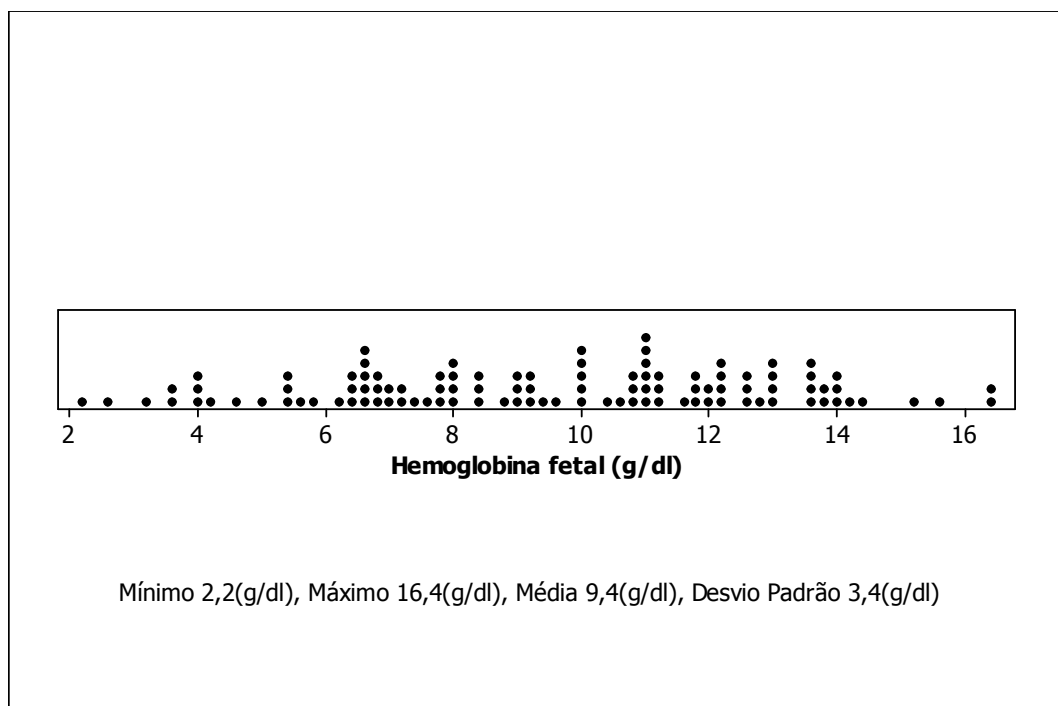


GRÁFICO 1 – Distribuição da frequência dos valores da concentração da hemoglobina de fetos com risco de anemia, obtidos na primeira cordocentese.

Fonte: Dados da Pesquisa.

5.1 Estudo da concordância do diagnóstico e da classificação da anemia fetal

A partir dos valores da concentração de hemoglobina, os fetos foram distribuídos quanto à presença/ausência e gravidade da anemia, de acordo com os três critérios pré-determinados na metodologia deste estudo. Observou-se uma maior discrepância de diagnóstico na identificação da anemia fetal (presença/ausência), que variou entre 13,3 e 42,9%, nos agrupamentos determinados pelas três referências propostas (TAB. 6). Também se notou que fetos poderiam ter sido classificados como anêmicos graves, em uma frequência que

variou de 22,9 a 39,1%, o que poderia ocasionar conduções diversas, na dependência do critério de classificação utilizado e protocolo do serviço.

TABELA 6
Classificação da gravidade da anemia fetal segundo os três critérios propostos

	Sem anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia grave
Nicolaides <i>et al.</i> (1988)	14 (13,3%)	25 (23,8%)	42 (40,0%)	24 (22,9%)
Bahado-Singh <i>et al.</i> (1998)	38 (36,2%)	26 (24,6%)	...	41 (39,1%)
Mari <i>et al.</i> (2000)	45 (42,9%)	20 (19,1%)	10 (9,5%)	30 (28,6%)

Fonte: Dados da Pesquisa.

A verificação do grau de concordância no diagnóstico e classificação de anemia grave entre os três critérios estudados foi apresentada nas TAB. 7, 8 e 9.. Observaram-se elevados índices de concordância simples de Kappa (0,80) entre os critérios propostos por Nicolaides *et al.* (1988) e Mari *et al.* (2000) (TAB. 7). Sete casos foram considerados anêmicos graves pelos critérios propostos por Mari *et al.* (2000) e não graves pelos propostos por Nicolaides *et al.* (1988).

TABELA 7
Avaliação do grau de concordância, entre Nicolaides *et al.* 1988 e Mari *et al.* 2000, no diagnóstico da anemia fetal grave

		Critério de classificação proposto por Nicolaides <i>et al.</i> , 1988		
		Anemia Grave	Anemia não grave ou não anêmico	Total
Critério de classificação proposto por Mari <i>et al.</i> ,2000	Anemia grave	23	7	30
	Anemia não grave ou não anêmico	1	74	75
	Total	24	81	105

Nota: Kappa 0,80 (IC 95% - 0,67 a 0,93); Concordância simples 92,4%
Fonte: Dados da Pesquisa.

Também se observou uma boa concordância simples (83,0%), mas um moderado índice Kappa, revelando uma concordância moderada (0,63) na comparação da classificação diagnóstica a partir dos critérios propostos por Nicolaidis *et al.* (1988) e Bahado-Singh *et al.* (1998) (TAB. 8), que na verdade são variações de ponto de corte em uma mesma curva de normalidade.

TABELA 8
Avaliação do grau de concordância, entre Nicolaidis *et al.* 1988 e Bahado-Singh *et al.* 1998, no diagnóstico da anemia fetal grave

		Critério de classificação proposto por Nicolaidis <i>et al.</i> , 1988		
		Anemia Grave	Anemia não grave ou não anêmico	Total
Critério de classificação proposto por Bahado-Singh <i>et al.</i> , 1998	Anemia grave	24	17	41
	Anemia não grave ou não anêmico	0	64	64
	Total	24	81	105

Nota: Kappa 0,63 (IC 95% - 0,47 a 0,69); Concordância simples 83%
Fonte: Dados da Pesquisa.

Finalmente, comparando-se os casos estudados, classificados segundo os critérios de Bahado-Singh *et al.* (1998) e Mari *et al.* (2000), observou-se que todos os fetos considerados anêmicos graves por Mari *et al.*, (2000) (um total de 30) também eram graves segundo Bahado-Singh *et al.* (1998) (TAB. 9), restando 11 casos discordantes.

TABELA 9
Avaliação do grau de concordância, entre Bahado-Singh *et al.* 1998 e Mari *et al.* 2000 , no diagnóstico da anemia fetal grave

		Critério de classificação proposto por Bahado-Singh <i>et al.</i> , 1998		
		Anemia Grave	Anemia não grave ou não anêmico	Total
Critério de classificação proposto por Mari <i>et al.</i> , 2000.	Anemia grave	30	0	30
	Anemia não grave ou não anêmico	11	64	75
	Total	41	64	105

Nota: Kappa 0,77 (IC 95% - 0,64 a 0,90); Concordância simples 89,5%
Fonte: Dados da pesquisa

5.2 Comparação simultânea da anemia fetal pelos três critérios de diagnóstico e classificação estudados

Os valores de hemoglobina fetal, obtidos na primeira cordocentese de gestações complicadas pela aloimunização Rh, foram simultaneamente plotados sob as três propostas de classificação da anemia fetal grave (GRÁF. 2). As três linhas correspondem ao valor limite inferior para o diagnóstico da anemia fetal grave. A linha vermelha corresponde ao déficit de hemoglobina de 7g/dl para a idade gestacional proposto por Nicolaidis *et al.* (1988). A linha preta corresponde ao déficit de 5g/dl de hemoglobina para a idade gestacional proposto por Bahado-Singh *et al.* (1998). Já a linha cinza corresponde ao déficit de hemoglobina no valor de 0,55MOM para a idade gestacional proposto por Mari *et al.* (2000). Para melhor avaliação comparativa entre os três critérios, realizou-se a conversão dos valores de múltiplos da mediana desenvolvida por Mari *et al.* (2000) para valor absoluto do déficit de hemoglobina em g/dl.

Os casos representados pelos triângulos pretos concordam na classificação da gravidade por quaisquer um dos critérios utilizados. Na área superior do gráfico estão os casos concordantes em ausência de anemia ou em classificação na forma não grave de anemia. Na região inferior do gráfico estão os casos concordantes em anemia grave. No entanto, triângulos vazados e azuis são

observações com discordância na classificação da anemia fetal grave, sendo que os primeiros (triângulos vazados) apresentam discordância entre os critérios de Bahado-Singh *et al.* (1998) e os de Mari *et al.* (2000), e os triângulos azuis apresentam discordância entre os critérios de Mari *et al.* (2000) e os de Nicolaidis *et al.* (1988). Dezoito casos (18%) do fetos poderiam ter sido classificados de forma não grave ou grave, na dependência do critério empregado (triângulos vazados e triângulos azuis).

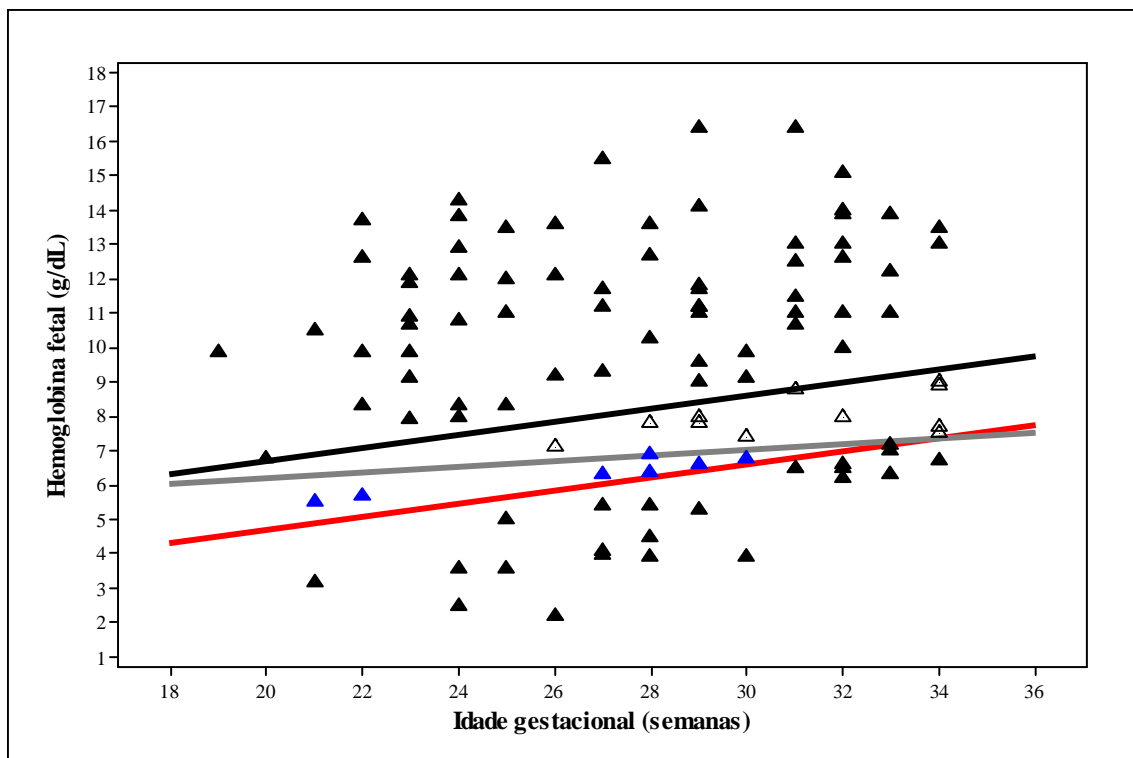


GRÁFICO 2 – Dispersão dos valores da concentração de hemoglobina fetal avaliada na primeira cordocentese, de gestações complicadas pela aloimunização Rh, plotados sob o limite de diagnóstico de anemia grave pelos três critérios propostos.

Fonte: Dados da pesquisa

5.3 Comparação do resultado perinatal segundo diferentes critérios de classificação da anemia fetal grave

Em seguida, o resultado perinatal foi avaliado, comparando-se dois-a-dois os critérios de classificação da forma grave da anemia. No GRAF. 3 os valores das concentrações de hemoglobina na primeira cordocentese foram plotados em gráfico de dispersão, comparando-se apenas os critérios de classificação da anemia grave propostos por Nicolaidis *et al.* (1988) (linha vermelha) e Bahado-Singh *et al.* (1998)

(linha preta). Os valores representados pelos triângulos pretos, acima da linha preta e abaixo da linha vermelha, correspondem, respectivamente, a fetos concordantes em anemia não grave ou não anêmicos e concordantes em anemia grave. Os triângulos vazados representam fetos com valores de concentração de hemoglobina discordantes na classificação de anemia grave, segundo os critérios descritos acima.

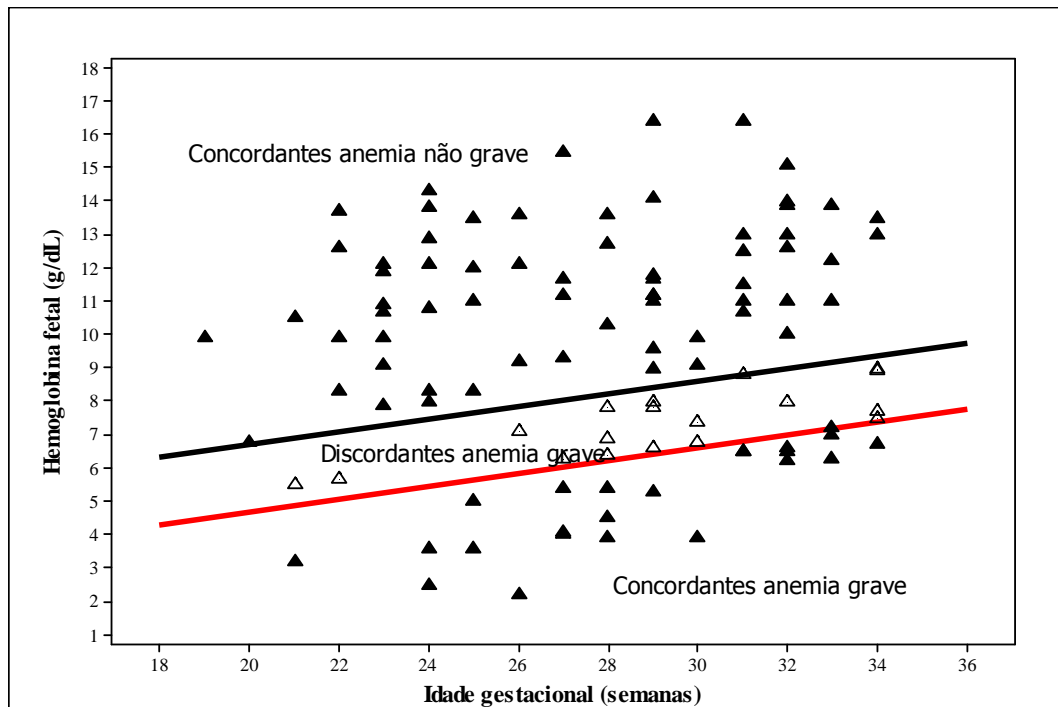


GRÁFICO 3 – Gráfico de dispersão dos valores da concentração de hemoglobina na primeira cordocentese de gestações complicadas pela aloimunização Rh, plotados sob o limite de diagnóstico de anemia fetal grave pelos critérios de Nicolaides et al., 1988, e Bahado-Singh et al., 1998.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Na TAB. 10 foram analisadas estatisticamente as três regiões demarcadas no GRAF. 3, segundo seu resultado perinatal. Os casos concordantes no diagnóstico de anemia grave evoluíram para óbito perinatal em 43,5% e apresentavam-se hidrópicos na primeira cordocentese em 52,2%, mostrando tratar-se realmente do pior prognóstico. Já os 18 casos discordantes na classificação da anemia grave tiveram um percentual de mortalidade perinatal de 27,8% e hidropisia de 33,3%, valores elevados e estatisticamente diferentes das demais categorias ($p=0,001$ para ambas as variáveis). Observou-se que os valores do pH no sangue da primeira cordocentese, o índice de Apgar de quinto minuto e o peso ao nascimento

não se mostraram significativamente diferentes entre as categorias de concordância ou discordância de classificação da gravidade da anemia fetal ($p=0,069$; $0,318$, $0,07$).

TABELA 10

Resultado perinatal dos fetos, segundo concordância na classificação da gravidade da anemia pelos critérios de Nicolaidis *et al.*, 1988 e Bahado-Singh *et al.*, 1998

	N	Casos concordantes em anemia não grave 64 (67,2%)	Casos discordantes em anemia grave 18 (18,0%)	Casos concordantes em anemia grave 23 (24,1%)	P	Total 105 (100%)
pH cordocentese) (1ª	101	7,39 (7,10-7,49)	7,34 (7,19-7,46)	7,34 (7,07-7,45)	0,069*	7,35 (7,07-7,49)
Óbito perinatal	105	5 (7,8%)	5 (27,8%)	10 (43,5%)	0,001**	20 (19,1%)
Índice de APGAR de 5º minuto	89	9 (2 – 10)	9 (9 – 9)	9 (2 – 10)	0,318*	9 (2-10)
Peso ao nascimento (gramas)	97	2370 (750-4210)	2180 (390-3180)	2339 (545-2785)	0,07*	2325 (390-4210)
Hidropisia fetal, na cordocentese 1ª	105	8 (12,5%)	6 (33,3%)	12 (52,2%)	0,001**	26 (24,8%)

Nota: * Teste de Kruskal-Wallis; ** Teste Qui-quadrado

Fonte: Dados da Pesquisa.

No GRAF. 4 os valores da concentração de hemoglobina fetal na primeira cordocentese foram plotados em gráfico de dispersão, comparando-se agora, apenas os critérios de classificação para a forma grave de anemia propostos por Nicolaidis *et al.* (1988) (linha vermelha) e Mari *et al.* (2000) (linha cinza). Os valores representados pelos triângulos pretos, acima da linha cinza, correspondem aos fetos concordantes em anemia não grave ou sem anemia. Já os triângulos pretos, abaixo da linha vermelha, correspondem a fetos concordantes em anemia grave. Os triângulos vazados representam fetos com valores de hemoglobina discordantes para anemia grave, segundo os critérios descritos acima.

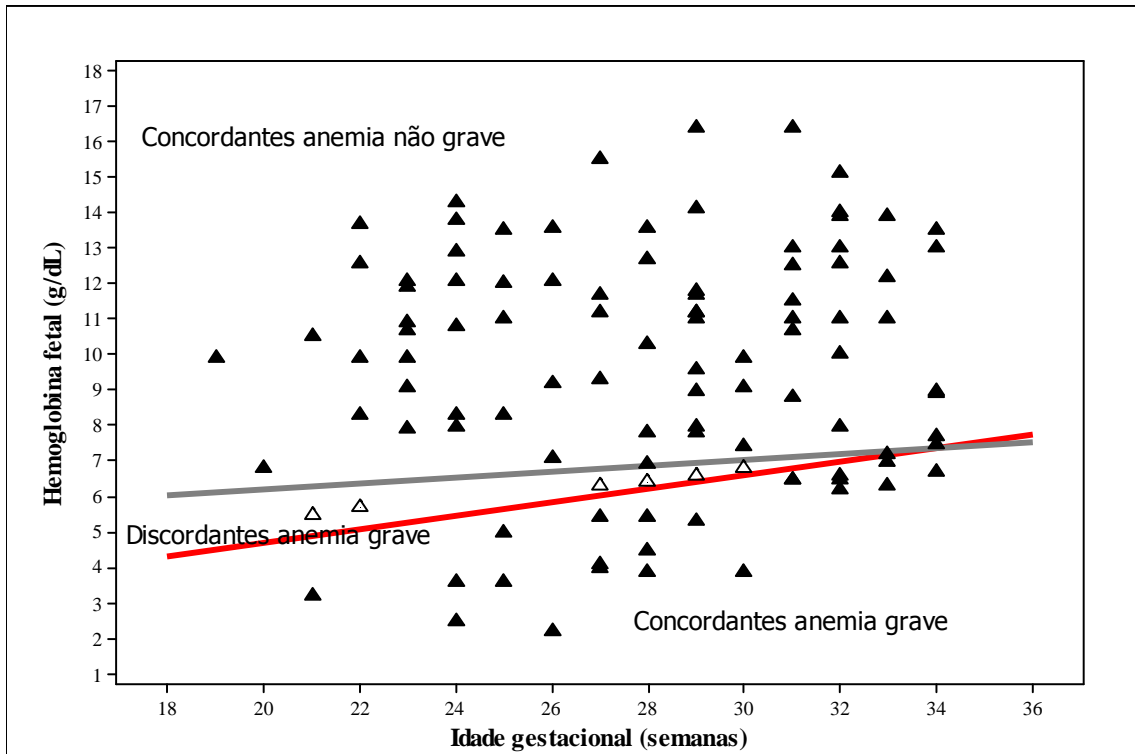


GRÁFICO 4 – Dispersão dos valores da concentração de hemoglobina na primeira cordocentese de gestações complicadas pela aloimunização Rh, plotados sob o limite de diagnóstico de anemia fetal grave pelos critérios de Nicolaidides *et al.*, 1988 e Mari *et al.* 2000.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Após análise estatística das três regiões demarcadas no GRAF. 4, observou-se que, conforme apresentado na TAB. 11, os casos concordantes no diagnóstico da anemia grave evoluíram com maior frequência para óbito perinatal, em 43,5%, e apresentavam hidropisia fetal em 52,2% ($p=0,002$ e $p<0,0001$, respectivamente) no momento da primeira cordocentese. Os indicadores perinatais: óbito perinatal e presença de hidropisia fetal apresentaram uma elevada frequência percentual nos oito casos discordantes na classificação da anemia grave e foram também estatisticamente diferentes entre as categorias (25% e 50%, respectivamente).

As variáveis pH no sangue da primeira cordocentese, índice de Apgar de quinto minuto, não apresentaram valores significativamente diferentes entre as categorias ($p=0,172$; $0,539$) respectivamente. O peso ao nascimento foi diferente entre os grupos, sendo mais elevado nos casos graves ($p=0,04$).

TABELA 11
Resultado perinatal dos fetos segundo concordância na classificação da gravidade da anemia pelos critérios de Nicolaide *et al.*, 1988 e Mari *et al.* 2000.

		N	Casos concordantes em anemia não grave (74)	Casos discordantes em anemia grave (8)	Casos concordantes em anemia grave (23)	P	Total
pH cordocentese)	(1^a	101	7,38 (7,10-7,49)	7,37 (7,30-7,43)	7,34 (7,07-7,45)	0,172*	7,35 (7,07-7,49)
Óbito perinatal		105	8 (10,8%)	2 (25%)	10 (43,5%)	0,002**	20 (19,1%)
Índice de APGAR de 5^o minuto		89	9 (2-10)	9 (9-9)	9 (2-10)	0,539*	9 (2-10)
Peso nascimento (gramas)	ao	97	2350 (750-4210)	2080 (390-2460)	2339 (545-2785)	0,040*	2325 (390-4210)
Hidropisia na cordocentese	fetal, 1^a	105	10 (13,5%)	4 (50%)	12 (52,2%)	<0,0001* *	26 (24,8%)

Nota: * Teste de Kruskal-Wally, ** Teste Qui-quadrado

Fonte: Dados da Pesquisa.

No GRAF. 5, os valores da concentração de hemoglobina na primeira cordocentese foram plotados em gráfico de dispersão, comparando-se, nesta abordagem, apenas os critérios de Bahado-Singh *et al.* (1998) (linha preta) e Mari *et al.* (2000) (linha cinza). Os valores representados pelos triângulos pretos, acima da linha preta, correspondem a fetos concordantes em anemia não grave ou sem anemia, já os triângulos pretos abaixo da linha cinza correspondem a fetos concordantes em anemia grave. Os triângulos vazados representam fetos com valores de hemoglobina discordantes para anemia grave, segundo os critérios descritos acima.

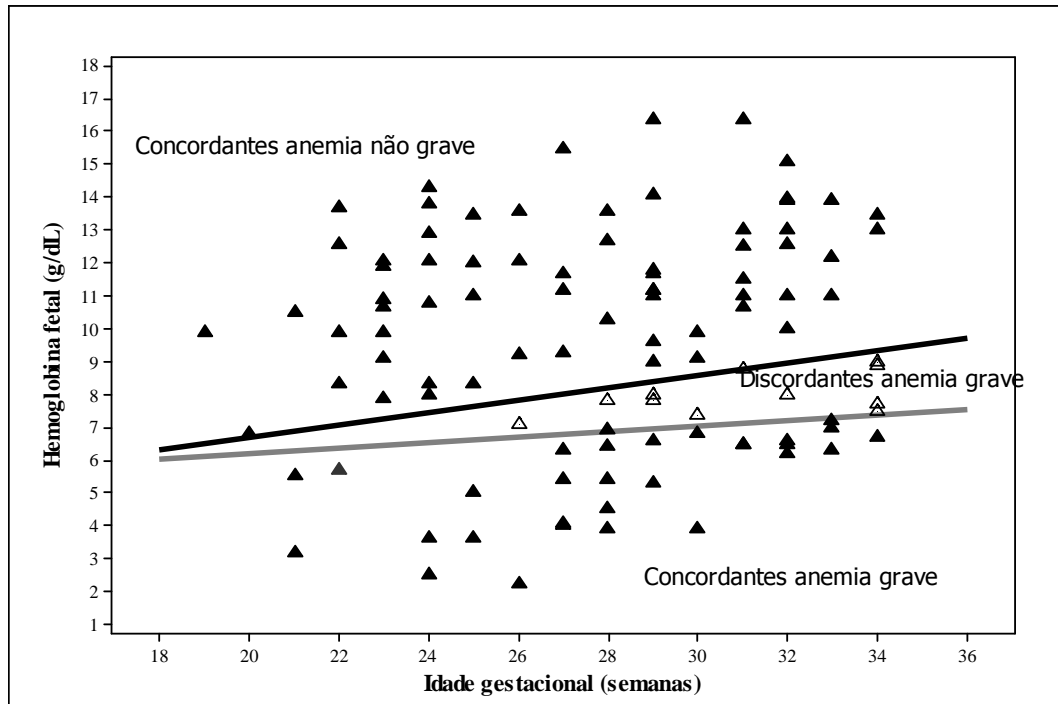


GRÁFICO 5 – Dispersão dos valores de hemoglobina na primeira cordocentese de gestações complicadas pela aloimunização Rh, plotados sob o limite de diagnóstico de anemia fetal grave pelos critérios de Mari et al., 2000 e Bahado-Singh et al., 1998

Fonte: Dados da pesquisa.

Na TAB. 12, o resultado perinatal foi analisado estatisticamente, comparando-se as três regiões demarcadas no GRAF. 9. Os casos concordantes no diagnóstico de anemia grave evoluíram para óbito perinatal em 38,7% e com frequência de hidropisia, no momento da primeira cordocentese, de 51,6%. Os 10 casos discordantes na classificação da anemia grave tiveram um percentual de mortalidade perinatal de 30% e de hidropisia no momento da primeira cordocentese de 20%, valores elevados e estatisticamente diferentes das demais categorias ($p=0,001$; $p<0,0001$). As variáveis pH no sangue da primeira cordocentese, índice de Apgar de quinto minuto e peso ao nascimento não apresentaram valores significativamente diferentes entre as categorias ($p=0,076$; $p=0,603$; $p=0,071$).

TABELA 12
Resultado perinatal dos fetos segundo concordância na classificação da gravidade da anemia pelos critérios de Bahado-Singh *et al.* 1998 e Mari *et al.* 2000

	N	Casos concordantes em anemia não grave (64)	Casos discordantes em anemia grave (11)	Casos concordantes em anemia grave (30)	P	Total
pH (1ª cordocentese)	101	7,39 (7,10-7,49)	7,33 (7,19-7,43)	7,35 (7,07-7,45)	0,076	7,35 (7,07-7,49)
Óbito perinatal	105	5 (7,8%)	3 (30%)	12 (38,7%)	0,001	20 (19,1%)
Índice de APGAR de 5º minuto	89	9 (2-10)	9 (9-9)	9 (2-10)	0,603	9 (2-10)
Peso ao nascimento (gramas)	97	2370 (750-4210)	2225 (925-3180)	2215 (390-2785)	0,071	2325 (390-4210)
Hidropisia fetal, na 1ª cordocentese	105	8 (12,5%)	2 (20%)	16 (51,6%)	<0,0001	26 (24,8%)

Nota: * Teste de Kruskal-Wally, ** Teste Qui-quadrado
 Dados: Fonte de pesquisa.

6 DISCUSSÃO

A doença hemolítica perinatal, apesar de sua baixa prevalência, continua sendo a principal causa de anemia fetal no Brasil (CABRAL *et al.*, 2005 b). Mesmo após o surgimento da imunoglobulina anti-D, a principal causa de sensibilização materna pelo fator RH é ainda a falta de imunoprofilaxia (97,7% - TAB. 3). Sabe-se que, quando não tratadas de forma adequada, as taxas de morbimortalidade são elevadas. Porém, para que o tratamento seja eficaz, o diagnóstico da anemia fetal necessita ser o mais oportuno e preciso possível. O CEMEFE da UFMG vem acompanhando e também estudando diversos métodos invasivos e não invasivos para se diagnosticar a anemia fetal (CABRAL *et al.*, 1993), sendo que tentativas anteriores, neste serviço e em outros, já foram feitas no intuito de se diagnosticar anemia fetal grave por meio de métodos não invasivos, tais como a cardiocografia antenatal (LIMA, 1986; MELO, 2000), a ecografia e ecocardiografia (DE VORE; SIASSI; PLATT, 1984; RODRIGUES, 2005) a dopplervelocimetria (MARI, *et al.*, 2000; LOPES, 2001; TAVEIRA *et al.*, 2001) e mais recentemente, o índice cardiofemural (CABRAL *et al.*, 2008). No entanto, quando os métodos não invasivos apontam para o diagnóstico da anemia fetal grave, invariavelmente deve-se proceder a cordocentese para dosagem do valor absoluto da hemoglobina, que definirá com precisão a concentração da hemoglobina fetal e, desta forma, indicando e orientando a TIU (CABRAL *et al.*, 2009; MOISE *et al.*, 2008 b).

Três critérios de diagnósticos e classificação da gravidade da anemia fetal foram recomendados por autores diferentes, ao longo dos últimos 30 anos. Isso aconteceu conforme análises de casos acompanhados em seus serviços, levando-se em conta as experiências e recomendações de especialistas. A definição da forma grave da anemia fetal foi primeiro proposta por Nicolaidis *et al.* (1988), que definiram o limite de diagnóstico a partir do déficit de hemoglobina maior que 7g/dl, baseado na maior frequência de casos de hidropisia presentes em fetos nestas condições. Posteriormente, Bahado-Singh *et al.* (1998) partiram dos mesmos valores de referência do déficit de hemoglobina fetal por idade gestacional já definidos por Nicolaidis *et al.* (1988), tentando aumentar a sensibilidade da detecção de casos graves e sugerindo um novo ponto de corte de 5g/dl em relação à média esperada

para a idade gestacional. Mari *et al.* (2000), ao proporem a medida do PVS-ACM, um parâmetro não invasivo para diagnóstico da anemia fetal, desenvolveram valores normais de referência para as concentrações de hemoglobina, baseados em dados de sua própria população. Nesta abordagem, os autores definiram que fetos com anemia grave tinham o valor da hemoglobina menor que 0,55 vezes o valor da mediana ou MOM, para uma dada idade gestacional.

A coexistência destes três critérios nunca havia sido motivo de estudos, buscando-se a comparabilidade entre eles, no sentido de aprimorarem-se os protocolos de acompanhamento dos casos de anemia fetal grave nas gestações complicadas pela aloimunização Rh. A presente análise se mostra importante no sentido de apontar o critério mais adequado para detecção da anemia fetal grave, baseado no resultado perinatal.

Assim como os demais critérios já propostos para o diagnóstico e classificação da anemia fetal, essa abordagem comparativa só seria possível em um centro de referência e pesquisa para atendimento de gestantes portadoras de aloimunização Rh. O seguimento sistematizado de todos os casos acompanhados no CEMEFE da Universidade Federal de Minas Gerais no período compreendido entre 1999 e 2009 permitiu reunir um grande número de conceptos portadores de uma doença com baixíssima prevalência (BRASIL, 2011).

Porém, por se tratar de um estudo retrospectivo, algumas desvantagens próprias desse desenho precisam ser levadas em consideração na análise dos resultados. A mais relevante entre elas se refere às mudanças no protocolo de condução de gestações com esta doença, uma vez que a proposição do PVS-ACM (MARI *et al.*, 2000) reduziu sobremaneira a utilização de procedimentos invasivos para o diagnóstico da anemia fetal. Além disto, a experiência do CEMEFE com o ICF, validada a partir de 2008 (CABRAL *et al.*, 2008), acrescentou um novo parâmetro para uso conjunto ao PVS-ACM no diagnóstico não invasivo da anemia fetal. A outra se refere à incompletude dos dados ou mesmo à perda de casos por falta de obtenção da informação anotadas nos registros médicos. Durante a criação do banco de dados foram necessárias 46 exclusões de casos devido à falta de informação no prontuário, principalmente quando houve dúvidas no valor da hemoglobina na primeira cordocentese ou quando houve dúvidas em relação à idade gestacional correta no momento da primeira cordocentese.

Ao analisar os três critérios existentes para diagnóstico e classificação da anemia fetal, optou-se por aferir as concordâncias e discordâncias na classificação apenas da forma grave. Tal escolha se justificou pela importância desse diagnóstico na definição da indicação da TIU e/ou da interrupção da gestação nos protocolos de conduta da gestação complicada pela aloimunização Rh. Outra abordagem predefinida foi fazer a análise da medida da concentração da hemoglobina fetal apenas dos valores da primeira cordocentese, para diminuir um possível viés de confusão, causado pela presença concomitante de hemácias do tipo fetal e do tipo adulto, caso utilizássemos valores de hemoglobina em fetos já submetidos anteriormente à TIU.

O resultado perinatal foi escolhido como um desfecho capaz de embasar a discussão das discordâncias entre os vários critérios propostos para classificação da forma grave de anemia fetal. Entre as variáveis selecionadas para representá-lo, o valor do pH no sangue da primeira cordocentese foi motivo de estudo por ser capaz de refletir o estado ácido-básico, importante indicador de prognóstico fetal (AYRES-DE-CAMPOS *et al.*, 2010). A hidropisia tem sido apontada como um importante marcador da descompensação cardiovascular, especialmente em fetos anêmicos e, desta forma, foi valorizada como um parâmetro sinalizador da condição perinatal associada à anemia grave (MANNING, 2000; MOISE *et al.*, 2002; CABRAL, *et al.*, 2005a).

O peso e o Apgar ao nascimento, mesmo que algumas vezes tenham sido observações remotas em relação à medida da concentração da hemoglobina fetal na primeira cordocentese, foram utilizados por se tratarem de indicadores clássicos da sobrevivência no período neonatal (MARTIN *et al.*, 1990). A mortalidade perinatal de ocorrência pouco esperada em casos de anemia fetal não grave, um critério decisivo do mau prognóstico, foi adicionalmente um componente importante do prognóstico perinatal.

Os resultados encontrados neste estudo foram surpreendentes ao apontar uma grande discrepância na presença ou ausência de anemia entre os critérios de classificação propostos. Quando comparamos os valores da concentração de hemoglobina entre os três critérios pré-determinados na metodologia deste estudo, observou-se uma maior discrepância diagnóstica na identificação da anemia fetal (presença/ausência), que variou entre 13,3% e 42,9%, considerando-se os parâmetros sugeridos pelas três referências atualmente usadas

(TAB. 5). Além disto, pela extrema gravidade, chamam atenção as divergências na composição do grupo que deveria conter os verdadeiros casos de anemia grave, que poderia ser representado por 22,9% a 39,1% dos fetos estudados, na dependência do critério empregado (TAB. 6). Ambos resultados relatados acima justificam sobremaneira a realização deste estudo comparativo, pois o diagnóstico discordante entre os três autores pode resultar em condutas diferentes no seguimento da gestação, na indicação do tratamento da anemia fetal ou mesmo na opção pela interrupção prematura da gestação, dependendo de qual critério for utilizado nos serviços que prestam atendimento a gestantes com diagnóstico de aloimunização Rh.

Ao fazermos a avaliação do grau de concordância no diagnóstico de anemia grave entre os pares de recomendações, dois-a-dois, observamos que ela foi maior entre a proposta sugerida por Nicolaidis *et al.* (1988) e Mari *et al.* (2000) (concordância simples de 92,4% e Kappa de 0,80 TAB. 7) e apresentou menor concordância entre a proposta sugerida por Nicolaidis *et al.* (1988) e Bahado-Singh *et al.* (1998) (concordância simples de 83% e Kappa de 0,63 TAB. 8). Este achado faz sentido, na medida em que ambos utilizaram a mesma curva, porém com pontos de cortes diferentes para anemia grave. Apesar de a comparação entre Mari *et al.* (2000) e Bahado-Singh *et al.* (1998) não ter apresentado a melhor concordância (concordância simples de 89,5% e Kappa de 0,77 TAB. 9) entre as três comparações, um dado importante a ser citado foi que todos os fetos considerados anêmicos graves por Mari *et al.* (2000) eram também graves segundo Bahado-Singh *et al.* (1998). Os 11 casos divergentes eram considerados anêmicos graves por este último critério, que se mostrou mais conservador do que o proposto por Mari *et al.* (2000).

Após análise das concordâncias para diagnóstico e classificação da anemia fetal, realizada entre os três critérios já mencionados anteriormente. Avaliamos o resultado perinatal de grupos de fetos concordantes em anemia não grave ou sem anemia, bem como de concordantes em anemia grave e discordantes em anemia grave. Esta abordagem, também realizada para cada par de recomendações, foi centrada na avaliação das condições apresentadas pelo grupo discordante na classificação em anemia fetal grave, pois exatamente esse poderá se beneficiar ou ser o mais prejudicado por uma classificação inadequada.

Ao compararmos o resultado perinatal entre o grupo discordante em anemia fetal grave com os demais (18 casos – GRAF. 3 e TAB. 10), utilizando-se as propostas do ponto de corte no valor do déficit da concentração de hemoglobina de 7g (NICOLAIDES *et al.*, 1988) em relação ao de 5g (BAHADO-SINGH *et al.*, 1998), observa-se que a presença de hidropisia fetal e a mortalidade perinatal, foram estatisticamente diferentes entre os grupos (valores de 33,3% e 27,8%, respectivamente). Tais casos, mesmo com elevada morbimortalidade, são considerados anêmicos não graves no corte de 7g. Isto leva a crer que a proposta mais conservadora, sugerida pelos autores Bahado-Singh *et al.* (1998), realmente é procedente no sentido de se abordar os casos entre 5 e 7g como casos de risco perinatal aumentado. Embora os valores do pH no sangue da primeira cordocentese não possam ser considerados significativamente diferentes entre os três grupos, observa-se uma tendência a valores menores nos casos concordantes em forma grave da anemia, assim como nos discordantes neste diagnóstico ($p=0,069$).

Ao analisarmos o grupo de oito fetos discordantes na classificação da anemia fetal grave (GRAF. 4 e TAB. 11), comparando-se as recomendações de Nicolaidis *et al.* (1988) em relação às de Mari *et al.* (2000). Nota-se uma elevada mortalidade perinatal (25%) e frequência de fetos hidrópicos (50%) entre eles. Tal resultado é um indicativo de que as recomendações de Mari *et al.* (2000) sejam mais conservadoras e benéficas ao resultado perinatal do que as de Nicolaidis *et al.* (1988), ao classificá-los como fetos portadores de anemia grave.

Finalmente, ao se comparar as duas recomendações mais conservadoras em relação ao valor de hemoglobina esperado para a idade gestacional, entre as três analisadas (BAHADO-SINGH *et al.*, 1998; MARI *et al.*, 2000), os 11 casos divergentes na classificação em forma grave de anemia evoluíram com mortalidade perinatal de 30% e apresentavam-se já hidrópicos na primeira cordocentese com uma frequência de 20% (GRAF. 5 e TAB. 12). Tal resultado perinatal apontou, na zona de divergência entre eles, a existência de casos de elevada gravidade. Por outro lado, a proposta de Bahado-Singh *et al.* (1998), que os classificaria como casos realmente graves, poderia oferecer maior segurança ao permitir uma condução mais cuidadosa e oportuna destes conceptos, limítrofes na classificação da anemia, mesmo que provavelmente mais intervencionista.

Avaliando-se de forma integrada as três recomendações propostas para diagnóstico e classificação da anemia fetal, em seu ponto mais crítico para o

resultado perinatal, que correspondente às zonas limítrofes e discordantes na classificação da forma grave, foi possível constatar que há divergências importantes, com um potencial de modificar o resultado perinatal, especialmente em termos de ocorrência de hidropisia e mortalidade. As outras variáveis escolhidas: pH de sangue proveniente da primeira cordocentese, peso ao nascimento e Apgar de quinto minuto não se mostraram relevantes para diferenciar o resultado perinatal entre os grupos de estudo. Apesar do estado ácido-básico ser determinante do prognóstico neonatal em muitas situações, nesta em particular a análise apenas do valor do pH não se mostrou esclarecedora. É possível ainda que o peso ao nascimento esteja influenciado pela ocorrência da hidropisia persistente ao nascimento nos casos graves. Também é possível que o índice de Apgar de quinto minuto esteja refletindo as condições de nascimento de conceptos que sobreviveram à morte intrauterina, consequente da própria gravidade da anemia ou mesmo de complicações fatais dos procedimentos invasivos que se sucederam à primeira cordocentese.

Entre as três recomendações, acreditamos que a mais conservadora delas, proposta por Bahado-Singh *et al.* (1998) seja, até o momento, aquela que é mais adequada para compor protocolos de condução de fetos anêmicos, uma vez que compreende todos os casos divergentes entre as três recomendações. Além disso, ao propor apenas dois grupos, não grave e grave, inclui casos limítrofes de elevada morbimortalidade na categoria de anêmicos graves.

Por se tratar de uma análise crítica, comparativa e de natureza retrospectiva, o estudo contribui por trazer o tema à discussão e propor recomendações. No entanto, um ensaio clínico randomizado seria necessário para esclarecer a melhor condução de fetos anêmicos, estudo possível em parceria multicêntrica, mas muito dificultado pela baixa prevalência desta doença.

Por outro lado, os resultados apresentados nesta análise contribuíram ao sugerir o melhor critério, dentro os três mais utilizados para a realização adequada do diagnóstico e classificação da anemia fetal. Ao sugerirmos o definido por Bahado-Singh *et al.* (1998), acreditamos conferir uma sensibilidade do diagnóstico da anemia fetal grave, o que evitaria que fetos de elevado risco evoluíssem à margem da oportunidade de serem submetidos aos procedimentos invasivos para diagnóstico e tratamento de sua condição. Trata-se de abordagem inédita na literatura, viabilizado pela condição de referenciamento das gestações complicadas com aloimunização Rh para o CEMEFE da Universidade Federal de Minas Gerais, que acreditamos em

muito se beneficiará desta análise, bem como esperamos que os demais centros de referência em medicina fetal também se beneficiem.

7 CONCLUSÕES

Os critérios atuais de diagnóstico apontam discordâncias na detecção da anemia fetal, assim como na classificação de sua forma grave. Nessa última, há divergências importantes, com um potencial de modificar o resultado perinatal em termos de ocorrência de hidropisia e mortalidade

O ponto de corte de 5g para o déficit de hemoglobina fetal, em relação ao esperado para uma dada idade gestacional, proposto de Bahado-Singh *et al.* (1998), apresenta vantagens na identificação de um maior número de fetos com elevada morbimortalidade, comparando-se às demais propostas.

8 BIBLIOGRAFIA

1. AYRES-DE-CAMPOS, D; UGWUMADU, A; BANFIELD, P; LYNCH, P; AMIN, P; HORWELL, D., *et al* A randomised clinical trial of intrapartum fetal monitoring with computer analysis and alerts versus previously available monitoring. *BMC Pregnancy and Childbirth*, London v. 10, n. 71, Oct. 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2393-10-71.pdf>>. Acesso em: 28 jul. 2011.
2. BAHADO-SINGH, R.O.Z.U; MARI, G.; JONES, D.; PAIDA, S. M.; ONDEROGLU, L., Fetal splenic size in anemia due to Rh-alloimmunization. *Obstetrics & Gynecology*, Hagerstown, v. 92, n. 5, p. 828-832, Nov. 1998.
3. BAHADO-SINGH, R.O.Z.U. *et al*. Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 183, n. 3, p. 746-751, Sep. 2000.
4. BAIOSCHI, E.; NARDOZZA, L. M. Aloimunização. *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 311-9, jun. 2009.
5. 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.
6. BERG, J.M.; MOCZKO, J.L.; STRYER, L. *Bioquímica*. 5 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2002.
7. BONOMI, B. A. *Avaliação do diâmetro biventricular externo do coração fetal como marcador de insuficiência cardíaca na anemia grave*. 2007. 104 f. Dissertação. (Mestrado Saúde da Mulher)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
8. BOWMAN J. M.; POLLOCK J. M. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstetrics & Gynecology*, Hagerstown, v. 66, n. 6, p. 749-754, Dec.1985.
9. BOWMAN, J. M. The prevention of Rh immunization. *Transfusion Medicine Reviews*, Orlando, v. 2, n. 3, p. 129-50, Sept. 1988.
10. BOWMAN, J. M. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Seminars in Perinatology*, New York, v. 21, n. 1, p. 39-44, Feb. 1997.
11. BOWMAN, J.M. Hemolytic disease. In: CREASY, R.K.; RESNIK, R. *Maternal-fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1999. cap. 43, p. 711-743.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. *Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação – Brasil*. Brasília, 2011. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 24 set. 2011.

13. BRENNAND, J.; CAMERON, A. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, London, v. 22, n. 1, p. 15-29, Feb. 2008.
14. CABRAL, A. C.; LIMA, M. I. M.; CORREA, M. D. Alguns aspectos da profilaxia da isoimunização materna pelo fator Rh. *Femina*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 8 p. 661-664, ago. 1987.
15. CABRAL, A. C. V. *et al.* Transfusão sanguínea fetal: experiência do centro de medicina fetal da UFMG. *Revista Médica de Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 3, n. 3, p. 2-3, jul. 1993.
16. CABRAL, A.C.V. *et al.* Aloimunização materno-fetal. In: _____. *Medicina fetal: o feto como paciente*. Belo Horizonte: Coopmed, 2005a, p. 153-162.
17. CABRAL, A. C. V. *et al.* Estudo das causas da isoimunização materna por antígenos eritrocitários entre gestantes acompanhadas no serviço de medicina fetal do HC-UFMG. *Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte*, v. 15, n. 1, p. 10-12, jan. 2005b.
18. CABRAL, A. C. V. *et al.* Índice cárdio-femoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas. *Revista Brasileira de Ginecologia & Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 8, p. 450-455, ago. 2005c.
19. CABRAL, A. C. V. *et al.* Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Limerick, v. 100, n. 1, p. 60-64, Jan. 2008.
20. CABRAL, A. C. V.; PEREIRA, A. K. Aloimunização materna pelo fator Rh. In: CABRAL, A.C.V. *Fundamentos e prática em Obstetrícia*. São Paulo: Atheneu, 2009, p. 367-372.
21. CABRAL, A.C.V *et al.* Combined use of the cardiofemoral index and middle cerebral artery Doppler velocimetry for the prediction of fetal anemia *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Limerick, v.111, p 205-208, Aug. 2010
22. CONSONI, M. Doença Hemolítica Perinatal: Fisiopatologia da sensibilização materna e da doença fetal. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Fetal*, São Paulo, v. 10, p. 18-21, 2004.
23. DAFFOS, F. *et al.* A new procedure for fetal blood sampling in útero: preliminary results of fifty-three cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St Louis, v. 146, n. 8, p 985-987, Aug. 1983.
24. DETTI, L. *et al.* Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v.187, n.4, 937-939, Oct. 2002.
25. DE VORE, G.R.; SIASSI, B.; PLATT, L.D. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 150, n. 8, p. 981-988, Dec.1984.
26. DE VORE, G.R. ; SIASSI, B.; PLATT, L.D. Use of fêmur length as a means of assessing m-mode ventricular dimensions during second and third trimesters of pregnancy in normal fetus. *Journal of Clinical Ultrasound*, New York, v. 13, n.9, p. 619-625, Nov/Dec.1985.

27. FORESTIER, F. *et al.* Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*, Washington, v. 77, n. 11, p. 2360-2363, June, 1991.
28. FRANÇA, J. L.; VASCONCELOS, A. C. *Manual para normalização de publicações técnico-científicas*. 8. ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2009.
29. GRAB, D. *et al.* Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. *Obstetrics & Gynecology*, Hagerstown, v. 93, n. 2, p. 165-168, Feb. 1999.
30. HANAN, M. Z. *et al.* Correlação entre medidas ultra-sonográficas do coração e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes aloimunizadas. *Revista Brasileira de Ginecologia & Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 7, p. 341-348, jul. 2008.
31. HARRINGTON, L.; FAYYAD, A. Prediction of fetal anaemia. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, London, v. 14, n. 2, p. 177-183, Apr. 2002.
32. HUHTA, J. C. Fetal congestive heart failure. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, Amsterdam, v.10, n. 6, p. 542-552, Dec. 2005.
33. HURLEY, P. A. Rhesus disease and non-immune hydrops. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, Philadelphia, v. 13, n. 4, p. 197-204, Aug. 2003.
34. JAUNIAUX, E. *et al.* Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities. *Obstetrics & Gynecology*, v. 75, n. 3, 568-572, Mar. 1990.
35. KRETTLI, W. S. C. *Correlação entre o índice cardiofemural 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.
36. KUMAR, S.; REGAN, F. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. *British Medical Journal*, London, v. 330, n. 7502, p. 1255-1258, 28 May 2005.
37. LAGE, E. M.; CABRAL, A. C. V.; LEITE, H. V. Fluxo no ducto venoso e na veia cava inferior dos fetos em gestações isoimunizadas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 52, n. 5, p. 328-32, set. 2006.
38. LILEY, A. W.; Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *British Medical Journal*, London, v. 2, n. 5365, p. 1107-1109, Nov. 1963.
39. LILEY, H. G.; Rescue in inner space: management of Rh hemolytic disease. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 131, n. 3, p. 340-342, set. 1997.
40. LIMA, M.I.M. *Cardiotocografia no acompanhamento de gestantes complicadas pela isoimunização materna pelo fator Rh*. 1986. 101f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 1986.
41. LOPES, A.P.B.M. *Avaliação de índices dopplerfluxométricos da veia cava inferior e do ducto venoso em fetos submetidos à transfusão intravascular*. 2001. 159f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2001.
42. MANNING, F.A. Gravidez aloimune: diagnóstico e conduta. In: _____. *Medicina fetal: perfil biofísico, princípios e aplicabilidade clínica*. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. cap. 8, p. 395-445.

43. MARI, G. *et al.* Flow velocity waveforms of the vascular system in the anemias fetus before and after intravascular transfusion for severe red blood cell alloimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 162, n. 4, p. 1060-1064, Apr. 1990.
44. MARI, G. *et al.* Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, Carnforth, v. 5, n. 6, p.400-405, Juni 1995.
45. MARI, G. *et al.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New England Journal of Medicine*, Waltham, v. 342, n. 1, p. 9-14, Jan. 2000.
46. MARI, G. *et al.* Accurate prediction of fetal hemoglobin by doppler ultrasonography. *Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 99, n. 4, p. 589-93, Apr. 2002.
47. MARTIN, R.W.; MCGOLGIN, S.G. Avaliação do estado ácido básico fetal e neonatal. In: GERSHENSON, D. M. *Clínicas obstétricas e ginecológicas da América do Norte: atualização no câncer epitelial ovariano*. v.1. Rio de Janeiro: Interlivros, 1990, p 223-231.
48. MELO, I. G. *Cardiotocografia anteparto em fetos de gestantes isoimunizadas*. 2000. 136f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2000.
49. MOISE, K. J. *et al.* Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 100, n. 3, p. 600-611, Sept., 2002.
50. MOISE, K. J. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Seminars in Hematology*, New York, v. 42, n. 3, p. 169-178, July, 2005
51. MOISE, K. J. J. Diagnosing hemolytic disease of the fetus- time to put the needles away? *New England Journal of Medicine*, Waltham, v. 355, n. 2, p. 192-194, July 2006.
52. MOISE, K. J. J.; Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 112, n. 1, p. 164-176, July 2008a
53. MOISE, K. J. J. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 198, n. 2, p. 161.e1-161.e 4. Feb. 2008b.
54. MURAT, A.O.;GALLAGHER, P. G. Hematologic disorders and nonimmune hydrops fetalis. *Seminars Perinatology*, New York,v. 19, n.6, p. 502-515, Dec.1995.
55. NARDOZZA, L. M. *et al.* Perinatal mortality in Rh alloimmunized patients. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, Amsterdam, v. 132, n. 2, p. 159-162, June, 2007.
56. NICOLAIDES, K.H.; WARENSKI, J.C.; RODECK, C.H. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 152, n. 3, p. 341-344, June, 1985.
57. NICOLAIDES, K.H. *et al.* Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *The Lancet*, London, v. 331, n. 8594, p. 1073-1075, May, 1988.

58. NICOLAIDES, K.H. Studies on fetal physiology and pathophysiology in Rhesus Disease. *Seminars in Perinatology*, New York, v. 13, n. 4, p. 328-337, Aug., 1989a
59. NICOLAIDES, K. H.; ECONOMODES, D.L.; SOOTHIL, P.W. Blood gases and pH in appropriate and small for gestacional age fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St Louis, v.161, n.4, p 996-1001, Oct. 1989b.
60. NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H. Maternal serum anti – D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunization. *British Medical Journal*, London, v. 304, n. 6835, p. 1155–1156, 2 May 1992.
61. NICOLINI, U *et al.* Pathophysiology of pressure changes during intrauterine transfusion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 160, n. 5, p. 1139-1145, May 1989.
62. OEPKES, D. *et al.* Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *New England Journal of Medicine*, Waltham, v. 355, n. 2, p. 156-164, July 2006.
63. OUZOUNIAN, J.G. *et al.* Ultrasonographic fetal cardiac measurement in isoimmunized pregnancies. *The Journal of Reproductive Medicine*, Chicago, v.42, n. 6, p. 342 -346, Juny 1997.
64. PARES, D. *et al.* Prediction of fetal anemia by Doppler of the middle cerebral artery and descending thoracic aorta. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, Munchen, v. 278, n. 1, p. 27-31, July 2008.
65. PEETERS, L.L. *et al.* Blood flow to fetal organ as a function of arterial oxygen content. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 135, n. 5, p. 637-646, Nov.1979.
66. 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. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 84, n. 5, p. 393-396, May 2005.
67. RODRIGUES, P. *et al.* Association between cardiofemoral index and perinatal outcome pregnancies complicated with alloimmunization. In: WORLD CONGRESS OF PERINATOLOGY, 8, 2007, Florença. *Journal of Perinatal Medicine...*, proceedings. Berlin: Ed. Gruyter, 2007. p. S253.
68. SANTIAGO, M. D. *et al.* Cálculo do volume de sangue necessário para a correção da anemia fetal em gestantes isoimunizadas. *Revista Brasileira de Ginecologia & Obstetrícia*, v. 30, n. 4, p. 196-200, abr. 2008.
69. SCOTT, J.R. *et al.* Pathogenesis of Rh immunization in primigravidas: fetomaternal versus maternofetal bleeding. *Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 49, n. 1, p. 9-14, Jan.1977.
70. SOOTHIL, P.W. *et al.* Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, New York, v. 69, n. 2, p 168-271, Feb.1987.
71. SOOTHIL, P. W. *et al.* Fetal oxygenation at cordocentesis, maternal smoking and childhood neurodevelopment. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, Amsterdam, v. 59, n 1, p. 21-24, Mar., 1995.

72. STEFOS, T. *et al.* Correction of fetal anemia on the Middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstetrics & Gynecology*, New York, v.99 , n .2, p. 211-215, Feb. 2002.
73. TABOR, A.; BANG, J.; NORGAARD-PEDERSEN, B. Feto-maternal haemorrhage with genetic amniocentesis: results of a randomized trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, London, v. 94, n. 6, p. 528-534, June. 1987.
74. TAVEIRA, M.R. *et al.* Avaliação da Velocidade Média na Aorta Torácica Descendente em Fetos com Anemia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v.23, n.10, p. 653-657, Nov./Dez., 2001.
75. WEISMANN, D.N.; ROBILLARD, J.E. Renal hemodynamic responses to hypoxemia during development: Relationships to circulating vasoactive substances. *Pediatrics Research*, Baltimore, v. 23,n. 2, p. 155-159, Fev. 1988.
76. WELCH, R. *et al.* Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v. 170, n. 3, p. 726-732, Mar. 1994.

ANEXOS

ANEXO A:

PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DAS GESTAÇÕES ISOIMUNIZADAS NO CEMEFE da UFMG 1999-2002.

1. Anamnese detalhada
2. Grupo sanguíneo e fator Rh materno e paterno
3. Coombs indireto quantitativo à admissão. A seguir quinzenal ou mensal.
4. Painel de hemácias: determinar o tipo de anticorpo envolvido na sensibilização materna
5. Ultrassonografia e cardiotocografia periódicas.
6. Amniocentese, entre 20 e 34 semanas, nos casos considerados de alto risco para hemólise fetal: passado obstétrico desfavorável (hidropisia feto anterior, natimorto, recém-nascido com exsanguíneo transfusão), Coombs indireto \geq 1:16, alterações na cardiotocografia. Amniocentese quinzenal ou mensal.
7. Cordocentese, entre 20 e 34 semanas, nos casos de alta suspeição para anemia fetal: hidropisia fetal ou Amniocentese nas zonas 2A, 1B, ou 1A. Determinar hemoglobina e realizar tipagem sanguínea fetal.
8. Transfusão intrauterina intravascular era realizada em gestações até 34 semanas com dosagem de hemoglobina fetal abaixo de 10g/dL.
9. Acima de 34 semanas, se fosse constatado risco de anemia, indicava-se interrupção da gravidez.
10. Pacientes não submetidas a procedimentos invasivos: interrupção da gravidez com 37 semanas.

PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DAS GESTAÇÕES ISOIMUNIZADAS NO CEMEFÉ da UFMG 2002-2010.

1. Anamnese detalhada
2. Grupo sanguíneo e fator Rh materno e paterno.
3. Coombs indireto quantitativo à admissão. A seguir quinzenal ou mensal.
4. Painel de hemácias para determinar o anticorpo envolvido na sensibilização materna.
5. Ultrassonografia periódica .
6. PVS-ACM e ICF: realizado em todas gestações a partir de 22 semanas, com repetição quinzenal até 30 semanas e semanal a partir de então até o parto. Nos fetos de alto risco para 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 02 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.
7. Cordocentese, entre 20 e 34 semanas: indicada se hidropisia fetal ou PVS-ACM e ICF alterados. Determinar hemoglobina e grupo sanguíneo fetal:
8. TIU realizada até 34 semanas quando o déficit de hemoglobina fetal é > 5 g/dL.
9. Interrupção de gestação dos fetos transfundidos: 34 semanas.
10. 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.
11. Corticoterapia para maturação pulmonar fetal está indicada nas interrupção abaixo de 36 semanas.
12. Fenobarbital sete dias antes do parto está indicado nas interrupções eletivas.

ANEXO B

Técnica de cordocentese proposta por DAFFOS *et al.*, 1983:

1. Paciente em posição de semi-fowler
2. Antissepsia e anestesia local no abdome materno
3. Escolha do local da punção guiado por ultrassonografia, puncinando-se preferencialmente o cordão umbilical junto a inserção da placenta
4. Punção da veia umbilical com agulha BD, calibre de 20 gauge, com extremidade ecorrefringente
5. Aspiração de mais ou menos 5ml de sangue fetal em tubo contendo EDTA

ANEXO C



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

Parecer nº. ETIC 0480.0.203.000-10

Interessado(a): Profa. Zilma Silveira Nogueira
Departamento de Ginecologia e Obstetricia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de janeiro de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação crítica dos parâmetros de classificação da anemia dos fetos de gestantes isoimunizadas**" 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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Maria Teresa Marques Amaral".

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

CEMEFE – HC/UFMG

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- 1) Durante a gestação de pacientes Rh-negativo, que possuam exame de Coombs indireto positivo e cujo feto seja Rh-positivo, pode ocorrer desenvolvimento de anemia fetal que, caso não seja diagnosticada e tratada a tempo, provoca graus variados de acometimento do feto culminando na sua morte.**

- 2) O acompanhamento pré-natal dessas gestantes tem como objetivo principal diagnosticar a anemia fetal antes que ela se agrave. Para tanto, são realizados vários exames, como avaliação do líquido amniótico (amniocentese) ou do sangue fetal (cordocentese), de acordo com o protocolo do serviço.**

- 3) Esses exames possuem riscos, apesar de pequenos (0,5 a 1,0% e 1,0 a 2,0%, respectivamente), de complicações materno-fetais como infecção, trabalho de parto prematuro, ruptura de membranas amnióticas, dentre outras.

- 4) Diversos estudos têm sido feitos com o objetivo de se entender o comportamento do feto anêmico para se diagnosticar a anemia de maneira não-invasiva (sem necessidade de obtenção de material como líquido amniótico ou sangue).

- 5) O ultra-som é um exame não-invasivo que permite estudar a morfologia do feto sem causar danos maternos ou fetais. O Doppler estudará a velocidade de circulação do sangue no feto.

- 6) Com esse objetivo, o CEMEFE-HC/UFMG está realizando estudos utilizando o ultra-som para tentar conhecer as alterações que ocorrem nos fetos com anemia.**

7) Eu, _____, portadora do documento de identidade número _____, expedido por _____, compreendi o que foi aqui exposto e autorizo a realização de exame de ultra-som durante o acompanhamento da minha gestação. Autorizo também, o uso dos dados laboratoriais proveniente da cordocentese(sangue fetal).

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Telefone para contato: 031 2489422 (Maternidade Hospital das Clínicas da UFMG)

Pesquisador responsável
Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis

Dr. Tiago Lanfernini Ricardo Coelho
Aluno



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
eng@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO TIAGO LANFERNINI RICARDO COELHO, nº de registro 2010657726. No dia trinta e um de outubro de dois mil e onze, 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: "AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS PARÂMETROS ATUAIS DE CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA DOS 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 Perinatologia. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis/ Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. César Alencar de Lima Rezende/ Coorientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Diogo Ayres de Campos	Instituição: Univ. do Porto	Indicação: <u>APTO</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado Apto

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 31 de outubro de 2011.

Profª Zilma Silveira Nogueira Reis Zilma Silveira Nogueira Reis

Prof. César Alencar de Lima Rezende César Alencar de Lima Rezende

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral Antônio Carlos Vieira Cabral

Prof. Diogo Ayres de Campos Diogo Ayres de Campos

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Coordenador Antônio Carlos Vieira Cabral

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 ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG



**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 Zilma Silveira Nogueira Reis, César Alencar de Lima Rezende, Antônio Carlos Vieira Cabral e Diogo Ayres de Campos, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS PARÂMETROS ATUAIS DE CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA DOS FETOS DE GESTANTES ISOIMUNIZADAS”** apresentada pelo mestrando **TIAGO LANFERNINI RICARDO COELHO** para obtenção do título de mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Perinatologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 31 de outubro de 2011.

Prof.^ª Zilma Silveira Nogueira Reis
Orientadora

Prof. César Alencar de Lima Rezende
Coorientador

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Prof. Diogo Ayres de Campos