

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS
COM DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL POR
ALOIMUNIZAÇÃO MATERNA, SUBMETIDOS E NÃO À
TRANSFUSÃO INTRAUTERINA**

JÚLIA FREITAS VILLASCHI

**Belo Horizonte
2012**

JÚLIA FREITAS VILLASCHI

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS
COM DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL POR
ALOIMUNIZAÇÃO MATERNA, SUBMETIDOS E NÃO À
TRANSFUSÃO INTRAUTERINA**

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 para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Perinatologia

Orientadora: Profa. Dra. Zilma Silveira Nogueira Reis

Coorientadora: Profa. Dra. Lêni Márcia Anchieta

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
BELO HORIZONTE
2012**

Villaschi, Júlia Freitas.
V726a Avaliação da evolução dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização materna, submetidos e não à transfusão intrauterina [manuscrito]. / Júlia Freitas Villaschi. - - Belo Horizonte: 2012.
106f.: il.
Orientador: Zilma Silveira Nogueira Reis.
Co-Orientador: Lêni Márcia Anchieta.
Área de concentração: Perinatologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Isoimunização Rh. 2. Anemia Hemolítica. 3. Hiperbilirrubinemia. 4. Transfusão de Sangue Intrauterina. 5. Transfusão Total. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Reis, Zilma Silveira Nogueira. II. Anchieta, Lêni Márcia. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM : WH 155

Dedicatória

Dedico essa dissertação a todos os recém-nascidos que muito sofrem os efeitos de uma doença evitável e que nos fazem ver como ainda precisamos avançar. E às suas mães, que com muita coragem, dedicação e esperança enfrentam todos os desafios.

Agradecimentos

Agradeço a todos que me incentivaram e me apoiaram para seguir por esse caminho.

Em especial à minha orientadora, Profa. Dra. Zilma Silveira Nogueira Reis, a quem todo meu agradecimento é ainda pouco, pela receptividade, carinho, ensinamentos, respeito, ética, profissionalismo, dedicação, disponibilidade e competência em me guiar e fazer deste um percurso bem mais tranquilo do que eu imaginava.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Lêni Márcia Anchieta, agradeço por todos seus ensinamentos, confiança e apoio em prosseguir nos caminhos da pesquisa, além de muito contribuir para a compreensão das nossas experiências, observações e análise.

A toda equipe do CEMEFE-HC/UFMG, que me acolheu muito bem e me incentivou a alçar esse voo. Em especial ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, que com sua dedicação pelo ensino e pesquisa fez crescer em mim o desejo de pesquisar e abriu as portas do CEMEFE-HC/UFMG para esse trabalho interdisciplinar.

Ao Dr. Gabriel Costa Osanan, agradeço seu incentivo e seu trabalho, que me motivaram a prosseguir nessa linha de pesquisa. Exemplo de dedicação, competência e profissionalismo no atendimento às gestantes aloimunizadas, agradeço por me receber tão bem no ambulatório e compartilhar seus conhecimentos.

Aos acadêmicos, Natália Barros, Ana Carolina e Jader Davi, que contribuíram na coleta dos dados e ao acadêmico Frederico Monken, cujos conhecimentos em informática foram fundamentais na criação do banco de dados.

À bibliotecária, Rosário de Fátima, pela disponibilidade e competência em me ensinar pacientemente a realizar uma excelente revisão bibliográfica.

Àos funcionários do SAME HC-UFMG, em especial à Maria Helena, por gentilmente disponibilizar e organizar os prontuários necessários.

Aos profissionais e colegas do serviço de neonatologia do HC-UFMG, que com muita dedicação e profissionalismo sempre cuidaram muito bem dos recém-nascidos e suas famílias.

Ao professor Jorge Gustavo Velásquez Meléndez, pelos ensinamentos em epidemiologia e estatística e ao professor Adriano Marçal Pimenta, pelos ensinamentos para o uso de programas para análise dos dados estatísticos, ambos instrumentos muito valiosos para eu ter autonomia para poder realizar esta pesquisa.

À profesora Dra. Maria Cândida Bouzada Viana, pelo exemplo de dedicação e envolvimento com a pesquisa e com o ensino, por me apoiar e incentivar sempre a ingressar nessa área.

Ao professor Dr. Alexandre Ferreira Rodrigues, Dra. Adrienne Sette, Dra. Sandra Tolentino Castilho pelos exemplos profissionais, pelo carinho e apoio e por me aconselharem sempre.

Aos meus pais, exemplos de dedicação de toda uma vida à arte de lecionar e pesquisar.

À minha mãe, Profa. Dra. Peninha Freitas, fonte de inspiração, exemplo de vida, sabedoria et *savoir faire*. Que desde pequena sempre me mostrou que os desafios da vida acadêmica são muito gratificantes e me motivou, apoio e deu forças para eu seguir por esse caminho no momento certo.

Ao meu pai, Prof. Juca Villaschi, agradeço pelo apoio, incentivo, torcida e carinho e por mostrar que nunca é tarde para iniciar um trabalho, realizando agora seu doutorado.

Às minhas irmãs Marina e Paola e todos os meus familiares, que com muito carinho sempre torceram muito por mim.

Ao meu amado Ronaldo, por todo o carinho, apoio e incentivo. Pela paciência em tolerar e compreender meus momentos de estresse. E por completar com alegria e amor minha vida.

Aos amigos, que sempre me apoiaram, animaram e me colocaram para cima, nos dias difíceis. Sempre acreditaram em mim e torceram juntos. Obrigado por compreenderem minhas ausências. Agradeço em especial às amigas de trabalho do HC-UFMG que muito me ajudaram sempre e compartilharam de todas as minhas angústias.

Epígrafe

**“A alegria que se tem em pensar e aprender faz-
nos pensar e aprender ainda mais”**

Aristóteles
Filósofo e cientista

RESUMO

A doença hemolítica perinatal (DHPN) por aloimunização Rh materna é doença rara, mas ainda é grave e incide sobre muito dos recém-nascidos (RN). As melhorias nas últimas décadas na condução pré-natal resultaram em redução da mortalidade perinatal. Com o aumento da sobrevida, estudos sobre desfecho em curto e longo prazos se fizeram necessários.

Objetivos: 1/ Avaliar as condições de nascimento, o tratamento e a evolução dos recém-nascidos com DHPN por aloimunização Rh durante seu período de internação hospitalar, após o parto; 2/ Comparar a evolução clínica pós-natal dos que foram submetidos a procedimento transfusional durante a gestação com a daqueles que não receberam transfusão intrauterina (TIU).

Pacientes e métodos: Estudo de coorte, do período de 2005 a 2011, em que todas 114 gestantes com aloimunização Rh matriculadas no CEMEFE-HC/UFMG foram recrutadas. Características da gestação que pudessem influenciar o desfecho pós-natal foram descritas e analisadas. Seus 75 conceptos resultantes com DHPN nascidos na maternidade Otto Cirne do HC/UFMG foram avaliados quanto às características clínicas e laboratoriais, tratamentos, comorbidades e mortalidade apresentados. Comparou-se a evolução pós-natal entre o grupo exposto à TIU com a do grupo não exposto à TIU.

Resultados: Dos 75 RN, 31 foram submetidos à TIU e 44 não expostos à TIU. Os dois grupos se assemelharam quanto às seguintes características: mortalidade pós-natal, Apgar de 5º minuto, necessidade de terapêutica (fototerapia e exsanguineotransfusão), total de dias de internação; o que se explica, em parte, pela excelência dos cuidados prestados. Recém-nascidos submetidos à TIU apresentaram evolução neonatal mais grave quanto ao Apgar 1º minuto, necessidade de reanimação em sala de parto, prematuridade, baixo peso ao nascer, hidropisia ao nascer, valores de hemoglobina durante a internação, bilirrubina de sangue de cordão, sepse, desconforto respiratório, ventilação mecânica, hemorragia intraventricular e necessidade de terapia intensiva.

Conclusões: Os tratamentos antenatal e pós-natal em serviço de referência fizeram com que os fetos levemente anêmicos e gravemente anêmicos, mesmo com características diferentes ao nascer, apresentassem evolução comparável sob muitos aspectos, demandando terapêuticas semelhantes para o tratamento da DHPN. No entanto, houve demanda diferenciada pelo tratamento para as comorbidades, provavelmente secundárias às características da prematuridade e do baixo peso e não somente da DHPN.

PALAVRAS CHAVES: Isoimunização Rh, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, transfusão intrauterina, fototerapia, transfusão total, prognóstico, comorbidades.

ABSTRACT

Hemolytic disease of the newborn (HDN) due to maternal Rh alloimmunization, though rare, is still very serious and affects many newborns (NB). Improvements in prenatal care in the recent decades effectively reduced perinatal mortality. With increased survival, outcome studies of short and long term are needed. Objectives: 1/ To evaluate birth conditions, treatment, and outcome of newborns with HDN by Rh alloimmunization after delivery, during hospital stay. 2/ To compare the postnatal clinical course of those who underwent transfusion procedure during pregnancy with those who did not receive intrauterine transfusion (IUT).

Patients and methods: A cohort study in which all 114 pregnant women with Rh alloimmunization enrolled in the CEMEFE-HC/UFMG were recruited. Pregnancy facts that might influence the outcome of post-natal development were described and analyzed. The 75 resulting fetuses with HDN born in the HC/UFMG Otto Cirne maternity were evaluated for clinical and laboratory characteristics, treatment, comorbidity and mortality. The postnatal outcomes of the group exposed to the IUT were compared to those of the group not exposed to the IUT.

Results: Of the 75 newborns, 31 were exposed to the IUT and 44 were not. The two groups were similar in the following characteristics: postnatal mortality, Apgar score at 5th minute, need for therapy (phototherapy and exchange transfusion), and total hospital days, which can be partly explained by the excellence of care. Newborns undergoing IUT had more serious neonatal progression in the Apgar score 1 minute, needing resuscitation in the delivery room, and showing prematurity, low birth weight, hydrops at birth, low hemoglobin levels during hospital stay, high cord blood bilirubin levels, sepsis, respiratory distress, need for mechanical ventilation, intraventricular hemorrhage, and need for intensive care.

Conclusions: The prenatal and postnatal treatments in a reference center meant that mildly anemic and severely anemic fetuses, even with different characteristics at birth, presented with courses similar in many ways, requiring similar therapeutics for HDN treatment. There was, however, a demand for differentiated treatment of comorbidities, probably secondary to the prematurity characteristics to low birth weight and not just to the HDN.

KEYWORDS: Rh isoimmunization, hemolytic anemia, hyperbilirubinemia, intrauterine transfusion, phototherapy, total transfusion, prognosis, comorbidities.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Fluxograma de acompanhamento das gestações aloimunizadas.....	25
FIGURA 2 - Fluxograma do recrutamento até o final do seguimento da coorte de gestantes e seus recém-nascidos com doença hemolítica perinatal nascidos no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 2005- 2011.....	38
FIGURA 3 - Indicação de fototerapia em recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional.	47
FIGURA 4 - Indicação de exsanguíneotransusão, baseado na evolução dos níveis séricos de bilirrubina, em recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional.....	48
FIGURA 5 - Fluxograma do tratamento realizado em recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011.....	61
FIGURA 6 - Fluxograma de seguimento dos fetos de mães aloimunizadas pelo fator Rh, segundo presença de hidropisia durante o pré-natal e ao nascimento e exposição à TIU acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011	64
FIGURA 7 - Fluxograma do seguimento da gestação, procedimentos invasivos no pré-natal e desfecho clínico dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011	66
GRÁFICO 1 - Distribuição de frequência da idade gestacional de início do acompanhamento pré-natal no CEMEFE-HC/UFMG das gestantes aloimunizadas, no período de 2005- 2011	39
GRÁFICO 2 - Gráfico de caixas comparando os valores do primeiro e do último teste de Coombs indireto das gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, acompanhadas pelo CEMEFE-HC/UFMG, no período de 2005 - 2011.....	43
GRÁFICO 3 - Distribuição de frequência do peso de nascimento dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011	55
GRÁFICO 4 - Distribuição de frequência do valor do Apgar de primeiro e quinto minutos de vida dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011	56
GRÁFICO 5 - Distribuição de frequência do valor da hemoglobina colhida em amostra de sangue de cordão umbilical dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por	

aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011.....	57
GRÁFICO 6 - Representação das médias e intervalos de confiança dos valores de hemoglobina em diferentes momentos do acompanhamento dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011	58
GRÁFICO 7 - Distribuição de frequência do valor da bilirrubina total colhida em amostra de sangue de cordão umbilical dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011.....	59
GRÁFICO 8 - Representação em gráfico de caixas dos valores de bilirrubina total em diferentes momentos da evolução dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011.....	60
GRÁFICO 9 - Distribuição do peso de nascimento, por idade gestacional, dos neonatos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina.....	71
GRÁFICO 10 - Representação das médias e intervalos de confiança dos valores de hemoglobina em diferentes momentos do acompanhamento dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina	72
GRÁFICO 11 - Representação das medianas e intervalos interquartis dos valores de bilirrubina total em diferentes momentos da evolução dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos à transfusão intrauterina	74

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	40
Distribuição das gestações acompanhadas pelo CEMEFÉ-HC/UFMG, segundo causas da sensibilização pelo fator Rh, no período de 2005 - 2011	40
TABELA 2	40
Distribuição dos anticorpos maternos identificados nas gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, acompanhadas pelo CEMEFÉ-HC/UFMG, no período de 2005 - 2011.....	40
TABELA 3	41
Distribuição da titulação do primeiro teste de Coombs indireto das gestantes aloimunizadas pelo fator Rh acompanhadas pelo CEMEFÉ-HC/ UFMG, no período de 2005 - 2011	41
TABELA 4	42
Distribuição da titulação do último teste de Coombs indireto das gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, acompanhadas pelo CEMEFÉ-HC/UFMG, no período de 2005 - 2011	42
TABELA 5	44
Distribuição dos fetos segundo número de procedimentos transfusionais realizados, na coorte acompanhada pelo CEMEFÉ-HC/UFMG, no período de 2005 - 2011	44
TABELA 6	54
Distribuição dos conceitos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, segundo frequência da idade gestacional ao nascimento, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005- 2011	54
TABELA 7	62
Distribuição da frequência de procedimentos de exsangueotransfusão realizados nos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011	62
TABELA 8	63
Comorbidades, terapêuticas realizadas e mortalidade dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011	63
TABELA 9	65
Características clínicas e resultados laboratoriais dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh que foram a óbito, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011	65

TABELA 10	68
Resultados da última avaliação antenatal de fetos de gestantes aloimunizadas, acompanhados pelo CEMEFE-HC/UFMG no período de 2005 - 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina.....	68
TABELA 11	69
Avaliação do resultado pós-natal imediato dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina.....	69
TABELA 12	70
Distribuição de frequência da idade gestacional dos recém-nascidos, por categoria de idade gestacional, com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina.....	70
TABELA 13	71
Distribuição de frequência do peso de nascimento dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina.....	71
TABELA 14	73
Avaliação das concentrações séricas de hemoglobina e bilirrubina dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, segundo exposição à TIU, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011.....	73
TABELA 15	75
Avaliação do tratamento realizado nos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina.....	75
TABELA 16	76
Avaliação de comorbidades, intervenções e mortalidade nos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADNPM - Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
AAP - Associação Americana de Pediatria
BD - Bilirrubina direta
BT - Bilirrubina total
CD - Coombs direto
CEMEFE-HC/UFMG - Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
CI - Coombs indireto
DHPN - Doença hemolítica perinatal
DUM - Data da última menstruação
EXT - Exsanguíneotransfusão
FT - Fototerapia
HC/UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
Hg - Hemoglobina
ICC - Insuficiência cardíaca congestiva
ICF - Índice cárdio-femural
IgG - Imunoglobulina tipo gamma
NEC - Enterocolite necrosante
PVS-ACM - Pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média
Rh - Rhesus
RN - Recém-nascido
TIU - Transfusão intrauterina
UNCP - Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos
VPP - Ventilação com pressão positiva

LISTA DE SÍMBOLOS

^a - Mediana (intervalo interquartil)

^o - Média \pm desvio padrão

¹ - Números absolutos (%)

* - Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

SUMÁRIO

1.	Introdução	16
2.	Literatura	18
2.1	A doença hemolítica perinatal pelo fator Rh	18
2.1.1	História e epidemiologia da doença.....	18
2.1.2	Conceitos.....	19
2.1.3	Fisiopatologia da Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh.....	20
	A aloimunização materna	20
	A doença no período fetal.....	21
	A doença no período neonatal	22
2.1.4	O seguimento pré-natal das gestações	23
	Cordocentese.....	26
	A medida do pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS - ACM).....	27
	A medida do índice cardiofemural (ICF)	27
	Tratamento intra-uterino do feto anêmico	27
2.1.5	O Seguimento pós-natal do recém-nascido.....	28
	Cuidados com o nascimento	29
	Tratamento da DHPN.....	30
2.2	Prognóstico neonatal da aloimunização	35
2.2.1	Epidemiologia	35
2.2.2	Sequelas em longo prazo	35
3.	Objetivos.....	36
3.1	Objetivos gerais	36
3.2	Objetivos específicos	36
4.	Pacientes e Métodos.....	37
4.1	Pacientes.....	37
	Crítérios de inclusão.....	37
	Crítérios de exclusão	37
4.1.1.	Descrição das gestações acompanhadas	38
	Características epidemiológicas.....	38
	Características clínico-obstétricas.....	39
	Características fetais da doença e cuidados obstétricos	43
4.2	Métodos	45
4.2.1	Protocolo de acompanhamento da gestante	45

4.2.2 Protocolo de acompanhamento do neonato	46
Indicações da fototerapia:	47
Indicações de exsanguíneotransfusão.....	48
Tratamento da Doença hemolítica no período neonatal.....	49
4.2.3 Escolha das variáveis de acompanhamento da gestante para análise.....	50
4.2.4 Escolhas das variáveis de acompanhamento do neonato para a análise.....	50
4.2.5 Método estatístico.....	52
Estatística descritiva.....	52
Estatística analítica.....	53
4.2.6 Aspectos éticos.....	53
5. Resultados.....	54
5.1 Resultados descritivos: evolução pós-natal dos recém-nascidos	54
Características clínicas	54
Resultados laboratoriais.....	56
Tratamento da DHPN e evolução clínica dos RN.....	60
5.2 Resultados analíticos: comparação entre o grupo exposto e não exposto à TIU ..	65
Características clínicas do concepto.....	67
Resultados laboratoriais.....	72
Tratamento da DHPN e evolução clínica dos RN.....	74
6. Discussão.....	77
7. Conclusões.....	95
8. Referências.....	96
9. Apêndice e Anexos.....	101

1. Introdução

A doença hemolítica perinatal (DHPN) secundária à aloimunização é ainda hoje prevalente em nosso meio ⁽¹⁾. Apesar da melhoria no acesso e no uso da profilaxia anti-D, iniciada no Brasil em 1972 ⁽²⁾, a aloimunização Rh acomete muitas gestantes brasileiras ⁽³⁾ e, conseqüentemente, leva seus conceitos à doença hemolítica quando incompatíveis pelo sistema Rh. Com essa realidade, os serviços de pré-natal de alto risco necessitaram se especializar no acompanhamento destas gestações, no diagnóstico e no tratamento do feto anêmico. Os serviços de neonatologia também necessitaram se especializar no tratamento dos recém-natos com a DHPN. Tais serviços de referência estão disponíveis no Brasil, geralmente inseridos em centros acadêmicos. Um deles é o serviço do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG), que conta com o Centro de Medicina Fetal e o setor de neonatologia, ambos especializados nos cuidados relacionados a esta doença.

O Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher na área de concentração em Perinatologia e o Centro de Medicina Fetal da UFMG (CEMEFE- HC/UFMG) dedicam-se, intensamente, há décadas, ao estudo da aloimunização e da DHPN. O CEMEFÉ-HC/UFMG, criado em 1990 pelo professor Antônio Carlos Vieira Cabral, tornou-se um centro de excelência e referência para o atendimento às gestações aloimunizadas, em que o feto com possível DHPN é rigorosamente acompanhado e tratado de sua anemia grave, quando necessário. A experiência clínica acumulada ao longo de anos, associada à numerosa casuística, fez também do serviço um ícone em pesquisas sobre a aloimunização e a DHPN. Na literatura são encontradas diversas publicações de artigos, dissertações de mestrado e teses de doutorado produzidas por alunos e professores do CEMEFÉ-HC/UFMG. Isso contribuiu, em muito, para os avanços, em todos os aspectos, do manejo, principalmente pré-natal das gestantes e do feto com esta doença. Os avanços na condução intrauterina do feto anêmico resultaram em aumento da sobrevivência dos recém-nascidos (RN) com DHPN por aloimunização Rh materna ⁽⁴⁾. Secundariamente a essa sobrevivência, a seqüência natural foi a de voltar-se para pesquisas que avaliassem a condução pós-natal e o desfecho em curto e longo prazos dos RN com DHPN. Soma-se a isto, o fato dos RN dessas gestações aloimunizadas serem atendidos na unidade de neonatologia do HC/UFMG, possibilitando uma grande experiência adquirida

pelos profissionais que se especializaram em seu tratamento. Foi nesse contexto e diante de lacunas na literatura e do próprio serviço sobre o assunto que esta investigação foi proposta.

Sou médica formada em pediatria e neonatologia, com realização da residência no HC/UFMG, de 2008 a 2011. Durante minha formação em neonatologia, em 2010, acompanhei diversos RN com DHPN por aloimunização Rh e, semanalmente, na reunião clínico-científica do CEMEFE-HC/UFMG, eu era uma das responsáveis por dar as notícias do seguimento pós-natal desses RN, cujas mães foram acompanhadas pelo serviço. Além desse contato direto com as gestantes e neonatos acometidos, também participei das discussões sobre o manejo pré-natal dessas gestações. A partir de então, passei a acompanhar o ambulatório de pré-natal, realizando as orientações pediátricas previamente ao nascimento dos possíveis RN com DHPN. Pude rapidamente perceber que, para a adequada condução do RN, se fazia muito importante a boa interação entre neonatologistas e obstetras e a compreensão compartilhada da condução das gestações. O impacto dessa condução materno-fetal se fazia visível no resultado pós-natal. Foi inserida nesse contexto que me interessei cada vez mais pela aloimunização e a DHPN consequente a ela, motivando-me para a realização do mestrado e para esta linha de pesquisa. Este estudo contém, portanto, a inovação de incluir a visão do neonatologista que avaliará o manejo dos cuidados ao recém-nato com DHPN, fazendo associação com fatores da gestação, estudo ainda não realizado no serviço.

Esperamos que seus resultados contribuam para ampliar e fortalecer a linha de pesquisa sobre a aloimunização e a DHPN do CEMEFE-HC/UFMG e no Brasil. Além disso, esperamos conhecer melhor nossos RN com a DHPN, e que, com os resultados desse estudo, possamos avaliar nossa conduta diante dessa doença ainda prevalente em nosso meio. Ampliar nossos conhecimentos sobre a doença e seu manejo pós-natal, além de aperfeiçoar os cuidados são também objetivos fundamentais para que possamos atender de maneira cada vez melhor os pacientes, sempre desenvolvendo e seguindo os avanços científicos.

2. Literatura

2.1 A doença hemolítica perinatal pelo fator Rh

2.1.1 História e epidemiologia da doença

A primeira descrição da DHPN data de 1609, em que uma enfermeira francesa relata o nascimento de gêmeos, um nascido morto e hidrópico e o outro que desenvolveu icterícia grave, indo ao óbito após alguns dias por Kernicterus ⁽⁵⁾. Em 1932, Diamond *et al.*, *apud* Wirthner (1988)⁽⁶⁾, descrevem pela primeira vez a relação hidropisia, icterícia e anemia. Em 1939, Levine & Stetson, *apud* Wirthner (1988)⁽⁶⁾, identificaram a presença de um anticorpo que não aglutinava o sangue materno, mas sim o do recém-nascido e o do pai. Em 1940, Landsteiner & Winer, *apud* Wirthner (1988), demonstraram a existência de grupos sanguíneos Rh distintos, os Rh negativos e os Rh positivos. Foi, então, que, em 1941, Levine *et al.*, *apud* Wirthner (1988) definiram que anticorpos anti-D presentes em gestantes Rh-negativas eram os responsáveis pelo desencadeamento da DHPN. Desde então, muitos outros anticorpos foram descritos, também responsáveis pela DHPN ⁽⁶⁾.

Até 1970, sua incidência era ainda muito alta e acompanhada de elevado impacto na morbimortalidade perinatal. Segundo Bricca *et al.* (2011), em 1966, na França, a DHPN pelo fator Rh acometia seis em cada 1000 nascidos vivos e hoje sofreu diminuição para quatro de cada 1000 nascidos vivos ⁽⁷⁾. Desde então, os avanços nesta área se seguiram, desde a melhor compreensão da fisiopatologia da doença e dos mecanismos envolvidos, passando pela melhoria nos protocolos de condução das gestações, dos métodos propedêuticos para o diagnóstico da anemia fetal e para o seu tratamento, até a condução mais segura do recém-nascido. Merece destaque a introdução da exsanguineotransfusão (EXT), em 1945, por Wallerstein, seguida da introdução da imunoprofilaxia anti-D, a partir de 1968 e, posteriormente, o advento da transfusão intrauterina (TIU), proposta por Liley, em 1963 ^(7, 8). Tais inovações permitiram uma drástica mudança nas estatísticas dessa doença^(7, 8).

Antes da TIU a mortalidade perinatal girava em torno de 50%, apresentando queda para 10% nos dias atuais, assim como também era extremamente alta a morbidade ⁽⁴⁾. Na Europa e América do Norte, 15 a 17% das gestantes caucasianas são Rh negativas, sendo que 1 a 1,5 % destas estão aloimunizadas. Atualmente na França, segundo Bricca *et al.*, (2011), a aloimunização está presente em 4/1000 nascimentos e a DHPN Rh acomete um de cada 1000 fetos ^(7, 9, 10). Nos países desenvolvidos, como nos Estados Unidos, a prevalência da DHPN foi, ainda, em 2003, de 7/1000 nascidos vivos ⁽¹¹⁾.

No Brasil, existem poucos estudos sobre a incidência da DHPN. Sabe-se que 10 % das gestantes são Rh negativas, sendo 7% dos nascimentos com incompatibilidade Rh (D) entre mães e recém-nascidos, segundo Baiocchi *et al.* (2007), em estudo realizado com população específica de gestantes do Estado de São Paulo ⁽¹²⁾. Segundo dados apresentados no Manual Técnico do Ministério da Saúde (2010), a DHPN acomete 5 de cada 1000 gestações ⁽³⁾. Além disso, foram notificados em 2010, no Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), 2515 internações em menores de um ano por doença hemolítica do feto e do recém nascido ⁽¹⁾. Os dados disponíveis são ainda pouco confiáveis, conforme Lobato *et al.* (2008), o que, segundo os autores, pode estar associado à falha diagnóstica e subnotificação de casos, por um lado, e à falta de uma política sistemática de investigação e monitoramento desses agravos, por outro ⁽¹³⁾. Estima-se, portanto, que a incidência da doença ainda seja preocupante e elevada no Brasil em relação ao que se espera de uma condição evitável e já em redução na maior parte dos países desenvolvidos.

2.1.2 Conceitos

A DHPN é resultante da destruição de hemácias fetais e neonatais por aloanticorpos de origem materna, dirigidos contra antígenos de membrana hemáticos incompatíveis ⁽⁶⁾. Tanto no período fetal quanto no neonatal, a doença é secundária à condição de aloimunização materna ⁽¹⁴⁾. Ela pode se apresentar de diversas formas clínicas, sendo observadas no feto desde anemia leve até hidropisia e morte intrauterina. No neonato, as formas mais frequentes são a anêmica e a ictérica, que podem levar a comorbidades e sequelas, como o Kenicterus, além de óbito ⁽⁷⁾.

2.1.3 Fisiopatologia da Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh

A aloimunização materna

A aloimunização é definida pela presença de anticorpos na circulação de uma mulher grávida, dirigidos contra antígenos de grupo sanguíneo presentes na hemácia fetal, herdados do pai ^(7, 11). Resulta de uma resposta imunitária materna em que há predomínio da produção de imunoglobulina tipo gamma (IgG), em resposta a um contato prévio com estes mesmos antígenos durante gravidez anterior, transfusão ou transplante.

O principal antígeno responsável pela aloimunização ainda permanece sendo o anti- D. No estado de Minas Gerais, segundo Schmidt (2010), 83 % das gestantes Rh negativas foram sensibilizadas pelo aloanticorpo anti-D ⁽¹⁵⁾. No estado do Rio de Janeiro, encontrou-se presente em 99 % das gestantes aloimunizadas, no período de 1994 a 2004 ⁽¹⁶⁾. Isso vem ocorrendo contrariamente ao que se esperava, visto haver imunoglobulina anti-D disponível mundialmente desde 1965, e relatos de início do seu uso no Brasil desde 1972, como afirmam Rezende *et al.* ⁽²⁾. Além do antígeno-D, são descritos os antígenos eritrocitários C, d, Kell, Kidd, Duffy, dentre os mais de 50 tipos conhecidos responsáveis por parcela ascendente das aloimunizações, para os quais ainda não há imunoprofilaxia efetiva ^(7, 17).

O risco de aloimunização materna pelo fator Rh em um casal incompatível, relatado em uma gestação, é de 16 %, se o feto Rh positivo for compatível com sua mãe no sistema ABO e de 1,5 a 2%, se for ABO incompatível ⁽⁵⁾. Segundo Bowman (1997), a sensibilização após aborto induzido parece atingir 4 a 5% dos casos susceptíveis e após aborto espontâneo o valor estimado é de 2%. Sabe-se também que os procedimentos invasivos aumentam o sangramento feto placentário aumentando o risco de aloimunização ⁽⁵⁾.

A doença no período fetal

A DHPN é resultante da passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo imunoglobulina gamma (IgG) e sua fixação sobre os sítios antigênicos eritrocitários fetal, o que provocará hemólise no feto e no RN ⁽⁷⁾. Na circulação fetal, os anticorpos se ligam às membranas dos eritrócitos que são destruídos pelo sistema retículo-endotelial, principalmente no baço. Há, então, liberação de hemoglobina livre, que será degradada pelos macrófagos, liberando bilirrubina. A elevação nas concentrações circulantes da bilirrubina não é, geralmente, um problema no período fetal, considerando que a placenta a elimina. A bilirrubina pode ser encontrada no líquido amniótico e na circulação materna. Entretanto, no período neonatal poderá haver acúmulo da mesma ⁽⁶⁾.

Segundo Wirthner *et al.* (1998) e Bowman (1997), a evolução natural da doença apresenta um grande espectro de manifestações clínicas, se não tratados ^(5, 6). Estima-se que 20 a 25 % dos conceptos terão anemia grave ainda intraútero, com risco de hidropisia e óbito, sendo metade deles antes de 30 semanas. No entanto, espera-se que 45-50% não apresentem anemia significativa ao nascimento. Os outros 25-30% terão anemia moderada, com risco de icterícia grave, e necessitarão de tratamento, caso contrário a mortalidade gira em torno de 90% por Kernicterus e poderá ocorrer 10% de sequelas como surdez, coreoatetose espástica e algum grau de atraso de desenvolvimento ⁽⁵⁾.

A severidade da doença hemolítica é diretamente dependente do potencial hemolítico dos anticorpos, do número de hemácias destruídas, da capacidade do feto em compensar a destruição acelerada das hemácias, do seu diagnóstico precoce e tratamento no pré-natal, além da eficácia do tratamento pós-natal, evitando piora do quadro e sequelas desnecessárias ⁽¹¹⁾.

No período intrauterino o principal problema do feto é a anemia. Em torno de 10% dos fetos aloimunizados apresentarão anemia grave, que, se não tratada, levará à falência cardíaca e efusão de fluidos nas cavidades (hidropisia), podendo progredir para o óbito ^(7, 10, 18). O feto responde à hemólise com produção de eritropoetina que estimula a formação de glóbulos vermelhos. Se a anemia for grave (Hemoglobina <7g/dL), eritrócitos imaturos aparecem na circulação, o que dá o nome à doença de eritroblastose fetal ⁽⁶⁾. Como esta produção predomina no fígado e no baço, é comum acompanhar-se de hepatoesplenomegalia importante e hipertensão do sistema porta. Esse quadro desencadeia a formação de edema

placentário e trofoblástico, reduzindo as trocas e o fluxo pela placenta. A distensão dos sinusóides hepáticos ocasiona também a redução da síntese protéica hepática. A hipoalbuminemia consequente e a hipertensão porta induzem a formação de ascite ⁽⁶⁾. Concomitantemente, há também certo grau de insuficiência cardíaca que contribui para a piora do quadro. Inicialmente, com a anemia, há redução da viscosidade sanguínea, o que leva a estado hiperdinâmico, com elevação do débito cardíaco secundário ao aumento da pré-carga e do volume de ejeção, pela dilatação compensatória das câmaras cardíacas do concepto. Se estes mecanismos não forem suficientes para compensar a hipóxia secundária a anemia, o feto entrará em insuficiência cardíaca (ICC), aumentando a pressão venosa e promovendo o extravasamento de fluidos para o terceiro espaço fetal ⁽¹⁹⁾. Com a evolução do quadro anêmico, há piora da hipoalbuminemia e da insuficiência cardíaca, sendo que os derrames se generalizam assim como o edema, o que caracteriza a hidropisia ⁽⁶⁾

A doença no período neonatal

O processo hemolítico leva tanto à anemia precoce após o nascimento, quanto à anemia tardia. Os anticorpos maternos podem persistir por meses na circulação após o nascimento, o que prolonga o processo de hemólise, levando à manutenção e ao agravamento da anemia neonatal ⁽²⁰⁾. Adiciona-se, a isso, o fato de não haver mais depuração da bilirrubina pela placenta, o que leva à hiperbilirrubinemia, pois o fígado, ainda imaturo, não é capaz de conjugar e excretar toda a bilirrubina produzida pela hemólise da hemoglobina. Consequentemente, a bilirrubina total (BT) e sua forma não conjugada, a bilirrubina indireta, tendem a se elevar rapidamente no sangue, podendo haver deposição da forma não conjugada nos gânglios da base e nos vários núcleos cerebrais, o que leva à toxicidade e ao quadro de encefalopatia aguda e crônica, também chamada de Kernicterus ⁽⁴⁾.

A fase aguda da encefalopatia bilirrubínica após o nascimento é dividida, geralmente, em três etapas progressivas. Na primeira, o RN apresenta-se letárgico, com sucção débil e hipotônico. Posteriormente, apresenta-se com irritabilidade, esturpor, febre, choro alto e alternância entre hipo e hipertonia. Na etapa mais avançada, caracterizada por lesão irreversível, poderá evoluir com opistótomo, choro estridente, apnéia, não sucção, febre, rebaixamento de consciência, convulsões e até óbito ^(4, 21). Se não tratados, 90 % dos RN com icterícia grave evoluirão para

a forma grave, a encefalopatia aguda ⁽⁵⁾. Na fase crônica, o RN desenvolve paralisia cerebral atetóide, problemas auditivos e deficiências psicomotoras ^(4, 14).

2.1.4 O seguimento pré-natal das gestações

No manejo das gestantes Rh negativas sensibilizadas muitas mudanças ocorreram nas últimas décadas. Inicialmente, a amniocentese era utilizada para a detecção dos níveis de bilirrubina no líquido amniótico por espectrofotometria, o que fornecia uma avaliação indireta com estimativa do nível de hemólise fetal. Procedimento invasivo, com riscos elevados de decesso fetal (0,5 a 2%) e piora da sensibilização materna, foi sendo, aos poucos, substituído por procedimentos não invasivos que monitoram indiretamente a anemia fetal com elevada acuidade ⁽¹⁸⁾. Hoje, diante de uma gestante Rh negativa sensibilizada, exames propedêuticos não invasivos e invasivos são realizados, com o principal objetivo de se diagnosticar precocemente sinais de hemólise fetal, permitindo corrigir oportuna e diretamente a anemia fetal pela transfusão intrauterina (TIU), com a devida programação do parto para o momento ideal ⁽¹⁷⁾. Ressalta-se que, no serviço de Medicina Fetal do HC/UFMG, onde este estudo foi desenvolvido, em que a propedêutica não invasiva vem sendo realizada com eficiência, a dosagem de bilirrubina em líquido amniótico pela amniocentese já não é feita desde 2002 ^(18, 22).

Dentre as melhorias no manejo gestacional da doença, incluem-se a utilização de exames propedêuticos não invasivos preditores de anemia fetal, como o exame de ultrassom-Doppler para a medida do pico da velocidade sistólica na artéria cerebral média (PVS-ACM), descrito por Mari *et al.* em 1995 ⁽²³⁾ e para a medida do índice cardiofemural (ICF), descrito por Cabral *et al.* em 2008 ⁽²⁴⁾, além do aprimoramento da cordocentese para o diagnóstico da anemia fetal e o tratamento eficaz do feto anêmico com TIU. Todos esses procedimentos resultaram na redução drástica da incidência e da gravidade da doença ^(4, 25).

O impacto destas medidas tomadas para proteção do feto durante o período intrauterino repercutiu de maneira positiva no resultado neonatal. Com a utilização criteriosa da TIU, a mortalidade média por DHPN graves diminuiu para menos de 10% ⁽⁴⁾. Segundo Osanan (2010), no serviço do HC/UFMG, a mortalidade perinatal está em torno de 18,1%, sendo 13 % de mortalidade fetal e 5,8 % de mortalidade neonatal precoce ⁽²⁶⁾.

O acompanhamento rigoroso do estado clínico fetal secundário à aloimunização materna deve ser feito durante toda a gestação, com vigilância do crescimento fetal, da vitalidade fetal e a detecção precoce de qualquer sinal de anemia para indicar tratamento quando necessário. O rastreamento e diagnóstico corretos da aloimunização Rh, assim como a vigilância rigorosa do estado fetal são determinantes importantes do resultado neonatal. Inicialmente, o diagnóstico precoce da aloimunização deve ser feito em toda gestante Rh negativo, por meio de exame qualitativo do Coombs indireto (CI).

A FIG. 1 apresenta o fluxo proposto de acompanhamento pré-natal das gestações com aloimunização Rh.

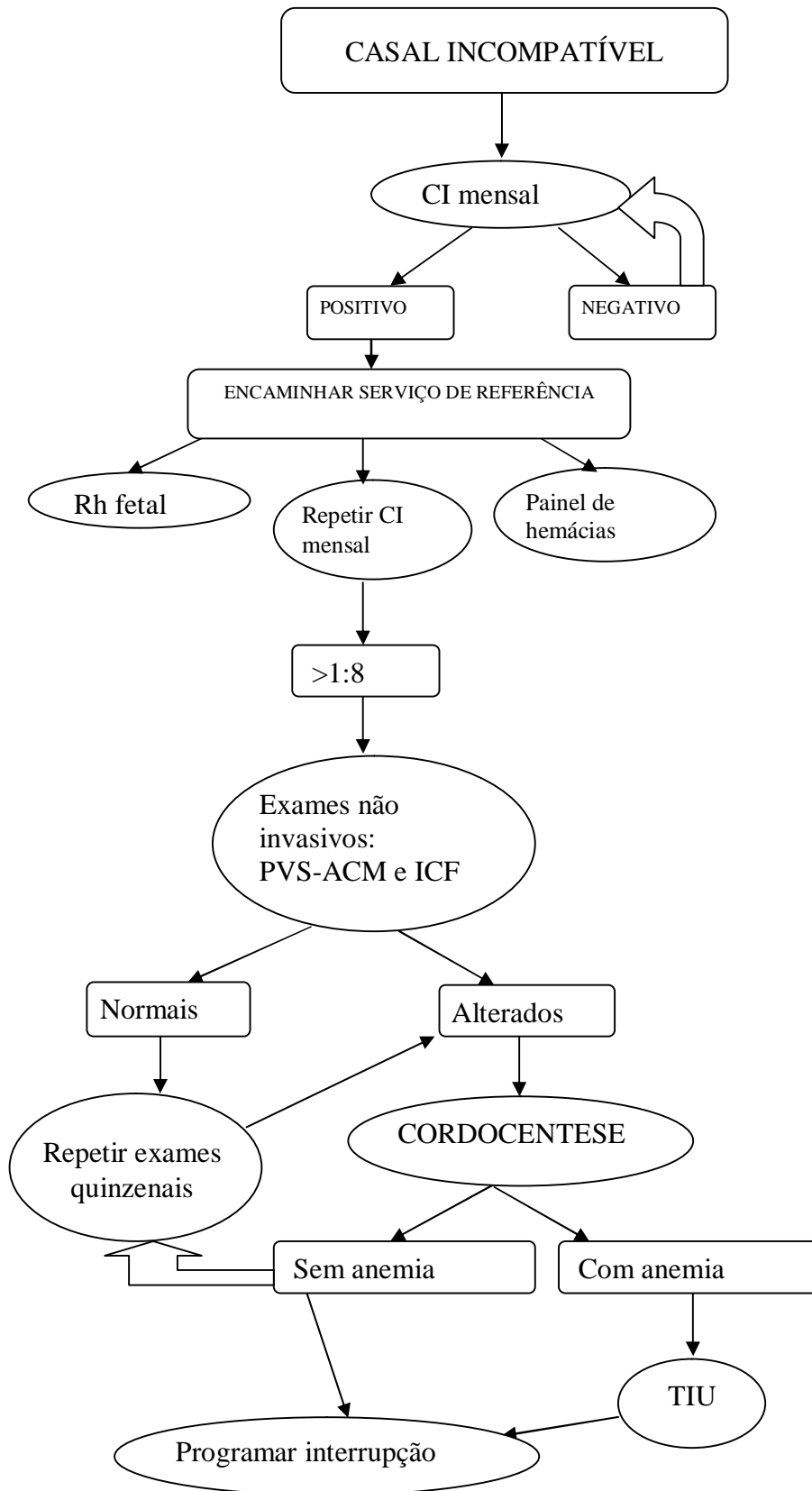


FIGURA 1 - Fluxograma de acompanhamento das gestações aloimunizadas

O resultado positivo do teste de CI indica a presença de anticorpos. O encaminhamento para serviço terciário de pré-natal deve ser o próximo passo, onde será realizado o teste de CI quantitativo, para sua titulação, e o painel de hemácias, para definição de quais anticorpos estão presentes, além da genotipagem do Rh fetal, quando disponível ⁽⁷⁾.

A titulação do teste de CI indica a concentração de anticorpos do tipo IgG e características de afinidade desses anticorpos testados. Existe certa correlação entre o título e o risco de acometimento hemolítico fetal ⁽⁷⁾. A interpretação do valor deve levar em conta, também, a especificidade dos anticorpos, o valor inicial do título, a evolução desse título e o tempo de gravidez ⁽⁷⁾. Um aumento importante no título durante a gravidez está geralmente associado a situações de incompatibilidade feto-materna com risco de acometimento fetal importante. Paradoxalmente, uma redução dos títulos ao final da gravidez pode indicar consumo dos anticorpos, o que pode corresponder à hemólise fetal grave ⁽⁷⁾. Segunda Bricca *et al.* (2011), em contraste, na incompatibilidade por anticorpos Kell, onde a fisiopatologia é um pouco diferente, considerando-se que os anticorpos se ligam aos progenitores precoces da eritropoiese, o título de anticorpos será pouco preditivo do acometimento fetal ⁽⁷⁾.

A determinação do genótipo Rh fetal permite identificar, com quase 95% de acurácia, o Rh fetal presente no plasma materno, de maneira não invasiva. Baseia-se na presença de DNA fetal livre no plasma materno durante toda a gestação, detectado com técnica de PCR em tempo real, descrito pela primeira vez por Lo *et al.* em 1997 ⁽²⁷⁾, sendo pesquisado por muitos grupos, na predição da herança do gene Rh D ^(15, 28). Todavia, essa é ainda técnica restrita à pesquisa em nosso meio.

Cordocentese

O padrão ouro para diagnóstico da anemia fetal é a cordocentese, procedimento invasivo, que traz riscos. Ele está precisamente indicado para a confirmação da anemia e indicação do tratamento, quando os exames não invasivos estão alterados ou tardiamente, quando já há sinais clínicos no feto de descompensação da anemia, como ascite, edema ou hidropisia. O exame consiste na punção do cordão umbilical guiado pela ultrassonografia, em que é retirado amostra do sangue fetal.

Porém, como apresentado anteriormente, a melhoria das técnicas não invasivas de predição da anemia fetal revolucionou o manejo pré-natal das gestações aloimunizadas, permitindo que a cordocentese seja realizada somente em casos realmente necessários e de forma precoce, antes que sinais clínicos tardios de descompensação da anemia, como edema e hidropisia, sejam vistos ao ultrassom. Os testes não invasivos de rastreamento da anemia grave passam, então, a ser os mais utilizados.

A medida do pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS - ACM)

Este exame se tornou o método não invasivo de escolha, mais estudado e mundialmente usado para predição da anemia fetal grave. Baseia-se na relação inversa entre o hematócrito fetal e a velocidade do fluxo sistólico, de acordo com a idade gestacional. Valores de 1,55MoM ou superiores são considerados anormais, predizendo anemia grave ⁽²³⁾. Deve ser realizado entre 16 e 35 semanas, de forma regular (semanal ou quinzenalmente) durante o pré-natal, o que permite o acompanhamento do acometimento hemolítico fetal e o rastreamento precoce da anemia no feto ⁽²³⁾.

A medida do índice cardiofemural (ICF)

O ICF é também um método não invasivo para predição da anemia grave. É realizado por meio de ultrassonografia, quando se determina a medida do diâmetro biventricular do coração e a medida do fêmur, sendo, então, os valores divididos. Valores iguais ou maiores a 0,59 são considerados anormais e predizem anemia grave ⁽²⁴⁾. O ICF é um marcador direto do crescimento cardíaco secundário à anemia.

Tratamento intra-uterino do feto anêmico

Dez em cada cem mulheres aloimunizadas terão fetos gravemente acometidos, tornando-se necessário tratamento ainda no período gestacional, com o objetivo de evitar complicações da anemia severa, prevenir ou tratar a hidropisia e prevenir o óbito fetal ⁽¹⁷⁾. A TIU é ainda o único tratamento para a correção da anemia fetal, pois permite correção eficaz e fisiológica da concentração de hemoglobina e melhora, de forma significativa, o prognóstico fetal ⁽¹⁷⁾.

Atualmente, este é o mais bem sucedido tratamento em medicina fetal, com sobrevida pós TIU de mais de 90% em centros de excelência ⁽²⁰⁾. Em fetos não hidróticos, a sobrevida pós TIU é superior (89%) aos fetos já hidróticos no momento da TIU (78-84%). Em Israel, a sobrevida está em torno de 87% pós TIU ⁽²⁹⁾, enquanto no HC/UFMG, de 1999-2009, a sobrevida dos fetos transfundidos foi de 81,9%, segundo Osanan ⁽²⁶⁾.

Na literatura, o risco de óbito fetal por procedimento varia de 1,6 a 4%, e o risco de complicações varia em torno de 9%. Dentre as complicações pode haver hematoma de cordão, hemorragia, bradicardia fetal, corioamnionite, ruptura prematura de membranas, óbito fetal e piora da sensibilização ⁽²⁹⁾.

A TIU produz inibição da eritropoiese fetal, o que pode agravar o quadro anêmico por não produção de hemácias fetais, levando à necessidade mais precoce de nova TIU, entre uma e três semanas. Além da transfusão simples, pode também ser realizada retirada de sangue fetal incompatível (EXT) no mesmo procedimento.

Entretanto, se não ocorrer a TIU, o risco de óbito fetal em um feto anêmico grave é superior ao risco de complicações do tratamento.

2.1.5 O Seguimento pós-natal do recém-nascido

Como resultado das mudanças nas últimas décadas do manejo pré-natal e, conseqüentemente, de uma melhora na sobrevida perinatal, pela redução da mortalidade para menos de 10% em DHPN grave, a atenção tem se voltado, hoje, para o manejo pós-natal dos recém-nascidos (RN) e o desfecho em curto e longo prazos da DHPN.

Para nortear o tratamento necessário a DHPN, Bowman (1998) ⁽³⁰⁾ dividiu os fetos e os RN com DHPN em três categorias, apresentadas a seguir:

- Vinte a vinte e cinco por cento dos fetos terão anemia grave ainda intraútero com risco de hidropisia e óbito intrauterino, sendo metade antes de 34 semanas. Nesse caso, necessitarão de TIU até 34 semanas, momento a partir do qual se recomenda a interrupção da gravidez (pelos riscos mais elevados a partir de então de nova TIU em contraste com o parto prematuro) e uma conduta pós-natal agressiva.

- Vinte e cinco a trinta por cento dos fetos nascem próximos ao termo e terão anemia moderada com risco de icterícia grave, e necessitarão de tratamento também agressivo no pós-natal. Caso contrário, a mortalidade apresenta-se em torno de 90% por Kernicterus e os demais 10% apresentarão sequelas neurológicas graves como surdez, coreoatetose espástica e algum grau de atraso do neuro- desenvolvimento.
- Os outros quarenta e cinco a cinquenta por cento não terão anemia significativa ao nascimento e podem não necessitar de tratamento tão agressivo ^(5,30).

Cuidados com o nascimento

As informações do pré-natal e das condições de acometimento fetal em casos de DHPN são muito importantes para o neonatologista e toda equipe deve se preparar para adequada assistência desde a sala de parto. O prévio conhecimento da idade gestacional, do uso prévio de corticóide materno, do estado geral fetal, do grau de anemia ou mesmo da presença de hidropisia, melhora a assistência e o desfecho pós-natal, aumentando a sobrevida e reduzindo sequelas a curto e longo prazo ⁽⁴⁾. Quando houver opção pela interrupção prematura da gravidez, que geralmente acontece entre 34-36 semanas, por presença de anemia grave ou alteração dos exames não invasivos em idade próxima ao termo ⁽³⁰⁾, a equipe deve estar preparada para receber um RN prematuro tomando os devidos cuidados com o aquecimento, o suporte ventilatório e a estabilização hemodinâmica que podem ser necessários.

A presença de hidropisia ao nascer pode levar a necessidade de punção ou drenagem das coleções (pericárdicas, pleurais, ascite) ainda em sala de parto, dependendo do acometimento e das condições de nascimento ⁽⁴⁾.

Ao nascimento, em todos os conceitos e ainda na sala de parto, é importante se coletar sangue do cordão umbilical para confirmar a incompatibilidade Rh. Devem ser determinados precocemente, para não retardar as medidas terapêuticas, o grupo sanguíneo, fator Rh e ser realizado o teste de Coombs direto (CD) do RN. A positividade do fator Rh associada à positividade do CD confirmam o conflito imunológico e alerta para a DHPN ⁽⁷⁾. A positividade fraca do CD pode ser vista também quando a gestante recebe imunoglobulina anti-Rh D durante a gravidez. Não há nesse caso repercussão clínica ao recém-nato ⁽⁷⁾. Ao nascimento, as taxas de hemoglobina e de bilirrubina do RN devem também ser

imediatamente avaliadas, com seguimento durante todo o período neonatal. O quadro clínico observado ao nascimento e sua evolução (forma anêmica e icterica) irão guiar a escolha do tratamento ⁽⁷⁾.

Tratamento da DHPN

Antes de 1940, quando ainda não havia tratamento pós-natal adequado, a mortalidade nesse período apresentava-se em torno de 50%. Em 1945, houve o primeiro grande avanço na condução neonatal, com o advento da EXT, por Wallerstein, reduzindo a mortalidade para 25% ⁽⁵⁾. No serviço de neonatologia do HC-UFMG, a mortalidade pós-natal precoce encontrada, de 1999 a 2009, foi de 5,8 % ⁽²⁶⁾. Em outro estudo brasileiro, a mortalidade pós-natal foi de 7,3% ⁽¹⁶⁾.

Após o nascimento, a DHPN se manifesta com hiperbilirrubinemia e anemia ^(4, 9). Para o tratamento da icterícia secundária a hiperbilirrubinemia, há diversos recursos, dentre eles: FT, EXT e imunoglobulina, sendo esta última ainda não consenso na literatura ⁽⁴⁾. O principal objetivo do tratamento da icterícia neonatal é a prevenção de sequelas neurológicas como o Kernicterus.

Para o tratamento da anemia são utilizados a transfusão sanguínea e a EXT; intervenções neonatais que reduzem a morbidade em curto e longo prazos e a mortalidade ⁽⁴⁾. Outras complicações neonatais precoces são descritas como colestase, trombocitopenia e, em longo prazo, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) ^(4, 20).

Manejo da hiperbilirrubinemia e prevenção do Kernicterus

A DHPN pode acarretar severa hiperbilirrubinemia, encefalopatia bilirrubínica aguda e, eventualmente, encefalopatia bilirrubínica crônica, também chamada de Kernicterus. A prevenção do Kernicterus é considerado o principal objetivo do tratamento pós-natal na DHPN, que consiste tradicionalmente no uso da FT intensiva e na EXT ⁽⁴⁾.

a) Fototerapia

A FT foi introduzida na década de 1970. Age na foto oxidação e converte a bilirrubina em substância solúvel mais facilmente excretada. A luz usada pode ser halógena, luz fluorescente ou luz de fibra óptica. A eficácia da fototerapia é influenciada por inúmeros fatores dentre eles: a qualidade da luz oferecida (melhor a onda de luz azul entre 400 e 520 nm), a irradiância (intensidade da luz), a superfície exposta da pele, a distância da pele (idealmente, 30 cm), a pigmentação da pele, a bilirrubina sérica total ao início da fototerapia e o tempo de exposição ^(4, 31). Segundo o protocolo da Associação Americana de Pediatria (AAP) (2004), a fototerapia é indicada quando os níveis de bilirrubina excedem valores toleráveis, de acordo com a idade gestacional e fatores de risco ⁽³¹⁾.

Na DHPN, a fototerapia intensiva deveria iniciar imediatamente após o nascimento, pois a bilirrubina pode subir rapidamente ⁽³¹⁾. A fototerapia, quando realizada de forma intensiva e eficaz, pode prevenir a necessidade de EXT ⁽⁴⁾. FT intensiva significa usar altos níveis de irradiância ($\geq 30\mu\text{W}/\text{cm}^2$) distribuída em ampla superfície corpórea, pelo maior tempo possível ⁽⁴⁾.

Alguns estudos ⁽³²⁾ têm mostrado que o tratamento com TIU pode reduzir a necessidade de fototerapia e o tempo de permanência sob fototerapia, visto que a TIU substitui o sangue incompatível por hemoglobina Rh negativa, reduzindo o processo hemolítico fetal e neonatal, e a produção bilirrubínica. De Boer *et al.* (2008) encontraram média de 3,8 dias no grupo submetido a TIU e 5,1 dias no grupo não-TIU ⁽³²⁾.

b) Exsanguineotransfusão

A DHPN é uma das principais indicações de EXT. Previne o Kernicterus por remover a bilirrubina da circulação e tem o benefício adicional de corrigir a anemia associada e remover anticorpos maternos, reduzindo a hemólise em longo prazo ⁽¹⁴⁾. Ela é indicada quando a fototerapia falha em estabilizar os níveis de bilirrubina, que ascendem até níveis críticos, indicativos do procedimento ⁽³¹⁾.

Segundo o Protocolo 2004 da AAP, a EXT deve ser indicada na DHPN quando a bilirrubina atingir valores acima da curva de indicação segundo a idade gestacional e fatores de risco ou quando a velocidade de aumento for superior a 0,5mg/dL/hora apesar da fototerapia intensiva ou quando houver sinais e sintomas de encefalopatia bilirrubínica, independente do nível de bilirrubina ^(31, 33). O percentual de RN que requerem EXT varia de 20 a 70 %, de acordo com o protocolo utilizado pelo serviço ⁽⁴⁾. Antes do novo protocolo da AAP 2004, a indicação de EXT era mais precoce e com níveis mais baixos de bilirrubina. Diversos serviços indicavam a EXT precoce, com níveis de bilirrubina ao nascimento $\leq 3,5-4,5$ mg/dL ou velocidade de aumento superior a 0,5 mg/dL/hora, apesar da fototerapia intensiva. Em RN que não receberam TIU, com hemoglobina ao nascimento $< 12,9$ mg/dL também havia indicação de EXT precoce.

Hoje, os critérios estão mais rígidos pelos efeitos colaterais de um procedimento invasivo de risco. Sua mortalidade atinge 0,2%, por infecção, trombose ou hemorragia, sendo sua morbidade ainda elevada, com taxas em torno de 24%, principalmente por complicações relacionadas ao cateter, trombocitopenia, hipocalcemia, sepse ⁽⁴⁾.

Com critérios mais rígidos para indicação de EXT, muitos serviços tiveram suas taxas de procedimentos reduzidos de 66% para 26% ⁽³³⁾. Porém, com a redução da realização de EXT, Rath *et al.* (2010) ⁽³³⁾ encontraram aumento de 50% da necessidade de transfusões futuras por anemia neonatal, pois mantiveram-se anticorpos e processo hemolítico presentes nesses RN, depois do período neonatal ⁽²⁰⁾.

Segundo Diamond *et al.*, *apud* Rath *et al.* ⁽²⁰⁾, a EXT também é indicada em casos de anemia grave, pois além de retirar uma média de 25 % dos anticorpos incompatíveis, o sangue também é substituído, em duas volemias (160 mL/kg), por células vermelhas deleucotizadas e irradiadas, imunologicamente compatíveis. Isso reduz o processo de hemólise e o risco de anemia futura ^(4, 7, 20). Outro efeito favorável seria a redução do ferro e da ferritina ⁽⁴⁾. O procedimento exige presença de sangue Rh negativo compatível, equipe treinada para sua realização e infra-estrutura de terapia intensiva neonatal.

c) Imunoglobulina endovenosa

O uso da imunoglobulina para o tratamento da hiperbilirrubinemia é ainda assunto controverso na literatura e, por isso, esta não é utilizada de rotina em muitos serviços ⁽²⁰⁾. Revisão da Cochrane (2002) recomendava seu uso com cautela, pois necessitava de mais estudos nos casos de DHPN ⁽³⁴⁾. Entretanto, em 2004, a AAP, em seu protocolo de tratamento da hiperbilirrubinemia, recomendava o uso para os casos de DHPN não controlados com FT, na tentativa de minimizar necessidade de EXT ⁽³¹⁾. Nos últimos 10 anos, alguns pesquisadores mostraram seu benefício, com a redução do número de EXT realizadas ⁽²⁰⁾, mas outros não encontraram resultados satisfatórios ⁽³⁵⁾. Portanto, seu uso deve ser individualizado e avaliado rigorosamente.

Manejo da anemia após o nascimento

Na DHPN, a anemia geralmente está presente no período intrauterino e prolonga-se além do período neonatal. São relatadas duas formas de apresentação da anemia, a precoce e a tardia. A forma precoce, geralmente aparece até o final da primeira semana de vida e deve-se ao alto poder hemolítico dos anticorpos maternos ainda presentes no neonato. É acompanhada de elevação nos níveis de bilirrubina. Na anemia com aparecimento tardio, de uma a três semanas de vida, o mecanismo pode ser tanto hemolítico quanto hiporregenerativo. A hiporregeneração medular pode ocorrer quando os fetos são submetidos à TIU, e os RN à EXT ou à transfusão simples que resulta em eritropoiese ineficaz. Isso é agravado pelo fato dos eritrócitos transfundidos terem meia vida curta. Sua resolução ocorre geralmente por volta do 3º mês de vida ^(20, 33, 36).

Cada serviço utiliza um protocolo diferente para indicação de hemotransfusão nos casos de anemia neonatal, mas em geral, baseiam-se nas condições clínicas dos RN. Alguns critérios são a idade gestacional, o peso de nascimento, necessidade de suporte ventilatório ou de oxigenoterapia, ganho de peso, relacionados aos níveis de hemoglobina e hematócrito ^(20, 37, 38).

Os estudos têm evidenciado que os RN submetidos à TIU têm reduzido os anticorpos hemolíticos que levam à consequente diminuição da anemia precoce ⁽⁴⁾. No entanto, a TIU leva à supressão da eritropoiese e à hipoatividade medular, o que faz surgir anemia tardia nesses RN e, conseqüentemente, maior necessidade de transfusões pós-natais tardias ⁽²⁰⁾. Da mesma forma, nos serviços que adotaram os critérios mais rígidos de indicação da EXT, houve redução importante do número de EXT realizadas, porém há persistência de anticorpos hemolíticos, o que exige transfusões futuras nesses RN ⁽³⁶⁾.

Manejo de outras complicações da DHPN

Além da anemia e da icterícia, podem estar presentes nos RN com DHPN por aloimunização Rh materna, complicações como hidropisia, trombocitopenia e colestase.

A hidropisia imune pode estar presente desde o período intrauterino, manifesta-se ao nascer com a presença de edema de pele generalizado associado a coleções que podem ser pericárdicas, pleurais, peritoneais ⁽³⁹⁾. De acordo com o acometimento do RN, pode ser necessário punção dessas coleções ainda em sala de parto ⁽⁴⁾. Esses RN, geralmente, necessitam de terapêutica agressiva para tratar a anemia, a ICC e a hipertensão pulmonar.

A trombocitopenia é encontrada em 3% dos RN com DHPN, sendo que pode estar presente em 26 % dos que receberam TIU, ainda no período intrauterino e, em 23%, quando os RN estão hidróticos ao nascer. O grande problema da trombocitopenia é a possibilidade de aumento da incidência de hemorragia intraventricular nesses RN ⁽⁴⁰⁾.

A incidência e patogênese da colestase na DHPN não é conhecida, mas sabe-se que ela ocorre principalmente nos RN tratados com múltiplas TIU, EXT e transfusões ⁽⁴⁾. A AAP (2004) recomenda que o tratamento da hiperbilirrubinemia seja direcionado pelo valor da BT, mas sabe-se que a fração indireta, não conjugada, é a causa de impregnação e lesão encefálica. Portanto, quando a bilirrubina direta (BD) ultrapassar mais de 50 % do total, não há indicação de tratamento fototerápico ⁽³¹⁾.

2.2 Prognóstico neonatal da aloimunização

2.2.1 Epidemiologia

Poucos estudos na literatura avaliam os resultados neonatais dos RN com DHPN. Da mesma forma não há dados em grande número das complicações em curto e longo prazos e das sequelas em longo prazo decorrentes dessa doença. As morbidades associadas em curto prazo e relatadas na literatura incluem sepse, dificuldade respiratória, enterocolite necrosante (NEC), asfixia perinatal e acometimento do SNC, que são morbidades mais presentes nos grupos de prematuros com DHPN^(9, 14, 29).

2.2.2 Sequelas em longo prazo

Alguns estudos na literatura avaliam que pode haver sequelas em longo prazo nos RN que foram fetos anêmicos graves e hidrópicos⁽⁹⁾. Dentre as sequelas já relatadas está o ADNPM. Entretanto, os estudos, em sua maioria, têm número restrito de pacientes e, com isso, divergem quanto aos resultados e etiologias. Alguns estudos não encontraram relação entre o grau de anemia e o ADNPM dentre os fetos transfundidos ainda intraútero, como Weisz *et al.* (2009) e Harper *et al.* (2006)^(29, 41). Esses estudos mostraram que, apesar da hipoxemia intensa ocasionada pela anemia severa, quando essa é tratada com TIU, pode ser esperado o neurodesenvolvimento normal nos RN⁽⁴¹⁾. O maior estudo realizado até o presente momento e intitulado LOTUS (2011) avaliou as sequelas em longo prazo dos RN⁽¹⁴⁾. Segundo os autores, apenas 4,8 % dos RN submetidos a TIU apresentaram algum prejuízo ao SNC, seja paralisia cerebral, seja surdez bilateral, sendo que essas alterações estiveram associadas à hidropisia e ao número de TIU recebidas. Foi também corroborado o achado de que a prematuridade é um fator de risco para o ADNPM⁽¹⁴⁾.

3. Objetivos

3.1 Objetivos gerais

Avaliar as condições de nascimento, o tratamento e a evolução dos recém nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh durante seu período de internação hospitalar após o parto.

3.2 Objetivos específicos

Comparar a evolução clínica pós-natal dos RN com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh submetidos a procedimento transfusional (TIU) durante a gestação com aqueles que não receberam TIU.

4. Pacientes e Métodos

4.1 Pacientes

Trata-se de estudo observacional de uma coorte, retrospectiva de 2005 a 2009 e prospectiva de 2010 a 2011. Foram avaliadas gestantes com diagnóstico de aloimunização Rh desde o início do pré-natal no CEMEFE-HC/UFMG e seus neonatos com DHPN, nascidos na maternidade Otto Cirne do HC/UFMG e acompanhados no serviço de neonatologia do mesmo hospital até o momento da alta hospitalar.

Os critérios de inclusão e exclusão dos casos acompanhados foram descritos a seguir:

Critérios de inclusão

- Gestações complicadas pela aloimunização materna pelo fator Rh, referenciadas ao CEMEFE-HC/UFMG e seus RN, avaliados no período de 2005 a 2011.

Critérios de exclusão

- Perda de seguimento da gestante ou do recém-nascido, por abandono do pré-natal ou nascimento em outro serviço de saúde.
- Ausência de confirmação da DHPN ao nascimento.
- Morte intrauterina.

O fluxo de seguimento da coorte em estudo foi representado na FIG.2. Das 114 gestantes referenciadas ao pré-natal do CEMEFE-HC/UFMG, resultaram 73 gestantes e 75 RN com DHPN confirmada, uma vez que duas gestações eram gemelares. Esses RN foram avaliados pelo estudo até sua alta hospitalar.

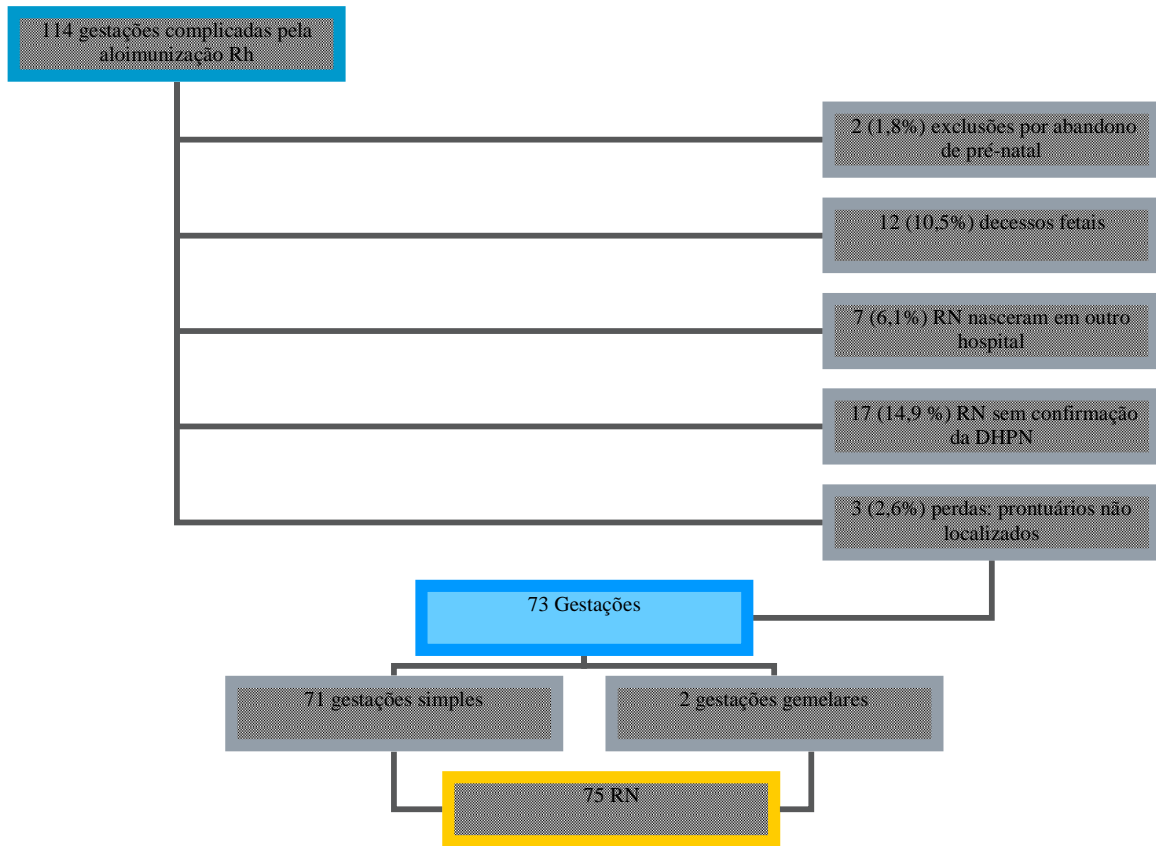


FIGURA 2 - Fluxograma do recrutamento até o final do seguimento da coorte de gestantes e seus recém-nascidos com doença hemolítica perinatal nascidos no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 2005- 2011

Nota: RN: recém-nascido, DHPN: doença hemolítica perinatal

4.1.1. Descrição das gestações acompanhadas

Características epidemiológicas e clínico-obstétricas das gestantes da coorte, assim como dados relevantes da doença hemolítica fetal intrauterina estão descritas a seguir.

Características epidemiológicas

A idade materna variou entre 19 a 43 anos, sendo que a média das idades foi de $31,6 \pm 5,3$ anos. A média de escolaridade foi $8 \pm 3,5$ anos de estudo. A paridade apresentou mediana de quatro, com mínimo de um e máximo de 12 gestações, sendo a moda de duas gestações. O

início do pré-natal dessas gestantes variou de 3 a 27 semanas, com mediana de 11,5 semanas de gestação. No entanto, o início do acompanhamento no CEMEFE-HC UFMG variou de 9 a 38 semanas, conforme GRAF.1, e apresentou mediana de 27 semanas de idade gestacional. Nota-se que 80% delas foram referenciadas apenas na 2ª metade da gestação.

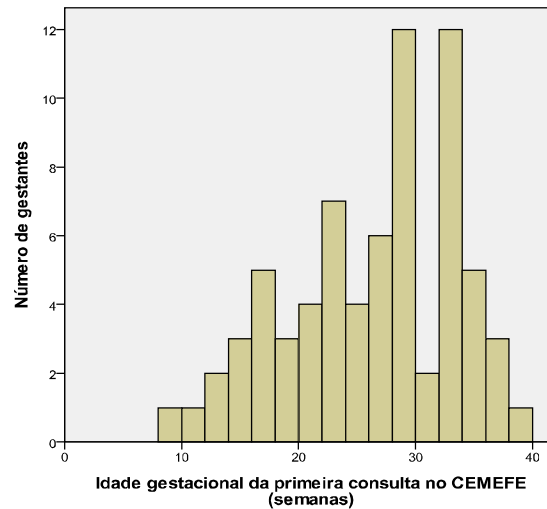


GRÁFICO 1 - Distribuição de frequência da idade gestacional de início do acompanhamento pré-natal no CEMEFE-HC/UFMG das gestantes aloimunizadas, no período de 2005- 2011

Características clínico-obstétricas

As causas da sensibilização materna, determinadas pela história obstétrica, tiveram sua distribuição apresentada na TAB. 1. Observa-se que a maioria delas ainda foi motivada pela ausência de profilaxia pós-parto (50,7%). Nota-se também que em muitas gestantes não se pode determinar a causa da sensibilização (26%), seja por ausência de dados no prontuário ou falta de uma história clínico-obstétrica consistente.

TABELA 1
Distribuição das gestações acompanhadas pelo CEMEFÉ-HC/UFMG, segundo causas da sensibilização pelo fator Rh, no período de 2005-2011

Causas da sensibilização	n	%
Falta de profilaxia pós parto	37	50,7
Sem causa determinada ou sem registro no prontuário	19	26
Transfusão prévia	7	9,6
Falta de profilaxia pós aborto	6	8,2
Falta de profilaxia pós sangramento na gestação	3	4,1
Falha na imunoglobulina	1	1,4
Total	73	100

O perfil de anticorpos identificados nas gestantes durante o pré-natal foi determinado pelo painel de hemácias e teve sua distribuição conforme apresentada na TAB. 2. Observa-se que o anticorpo anti-D esteve presente em mais de 98 % das gestantes. Importante notar que em cinco pacientes o dado não foi encontrado no prontuário, seja por ausência da realização do exame durante o pré-natal, seja por não anotação do resultado.

TABELA 2
Distribuição dos anticorpos maternos identificados nas gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, acompanhadas pelo CEMEFÉ-HC/UFMG, no período de 2005 - 2011

Painel de hemácias	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	Frequência acumulada (%)
Anti D	38	55,9	55,9
Anti D + C	20	29,4	85,3
Anti D + C + outro	4	5,9	91,2
Anti D + C + Kell +outro	2	2,9	94,1
Anti D + Kell + outro	1	1,5	95,6
Anti D + outro	2	2,9	98,5
Outro	1	1,5	100
Total	68	100	..

O principal grupo sanguíneo encontrado entre as gestantes foi o A (49,3%). A idade gestacional da realização do primeiro teste de CI, nas gestantes aloimunizadas, durante o pré-natal, variou de 5 a 37 semanas, com mediana de 22 semanas. Mais da metade das gestantes (56%) realizaram o primeiro teste de CI somente após 20 semanas.

Quanto ao valor encontrado neste primeiro teste, a mediana foi de 1:128, atingindo um valor máximo de 1:4096. A TAB. 3 indica a distribuição de frequência do valor do primeiro CI dessas gestantes. Conforme demonstrado, 40,9% das gestantes apresentaram o valor do primeiro CI na gestação igual ou superior a 1: 256.

TABELA 3
Distribuição da titulação do primeiro teste de Coombs indireto das gestantes aloimunizadas pelo fator Rh acompanhadas pelo CEMEFE-HC/ UFMG, no período de 2005 - 2011

Titulação primeiro CI	n	%
≤ 1:8	9	12,7
1:16	1	1,4
1:32	8	11,3
1:64	14	19,7
1:128	10	14,1
1:256 - 1:1024	18	25,4
1:2048 - 1:4096	11	15,5
Total	71	100,0

Nota: CI: Coombs indireto

No último teste de CI realizado durante o pré-natal, os resultados encontrados apresentaram mediana de 1:1024, sendo o valor máximo de 1:16384, presente em cinco pacientes (8,8%). A TAB. 4 indica a distribuição de valores da titulação encontrada no último teste CI dessas gestantes. Observa-se que 80,8% das gestantes apresentaram o valor do último CI na gestação igual ou superior a 1: 256.

TABELA 4
 Distribuição da titulação do último teste de Coombs indireto das gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, acompanhadas pelo CEMEFE-HC/UFMG, no período de 2005 - 2011

Titulação último CI	n	%
1:32	2	3,5
1:64	7	12,3
1:128	2	3,5
1:256 - 1:1024	23	40,4
1:2048 - 1:4096	16	28,1
1:8192 - 1:16384	7	12,3
Total	57	100,0

Nota: CI: Coombs indireto

O GRAF.2 compara a evolução do resultado do primeiro teste de CI com o último teste de CI realizados durante o pré-natal.

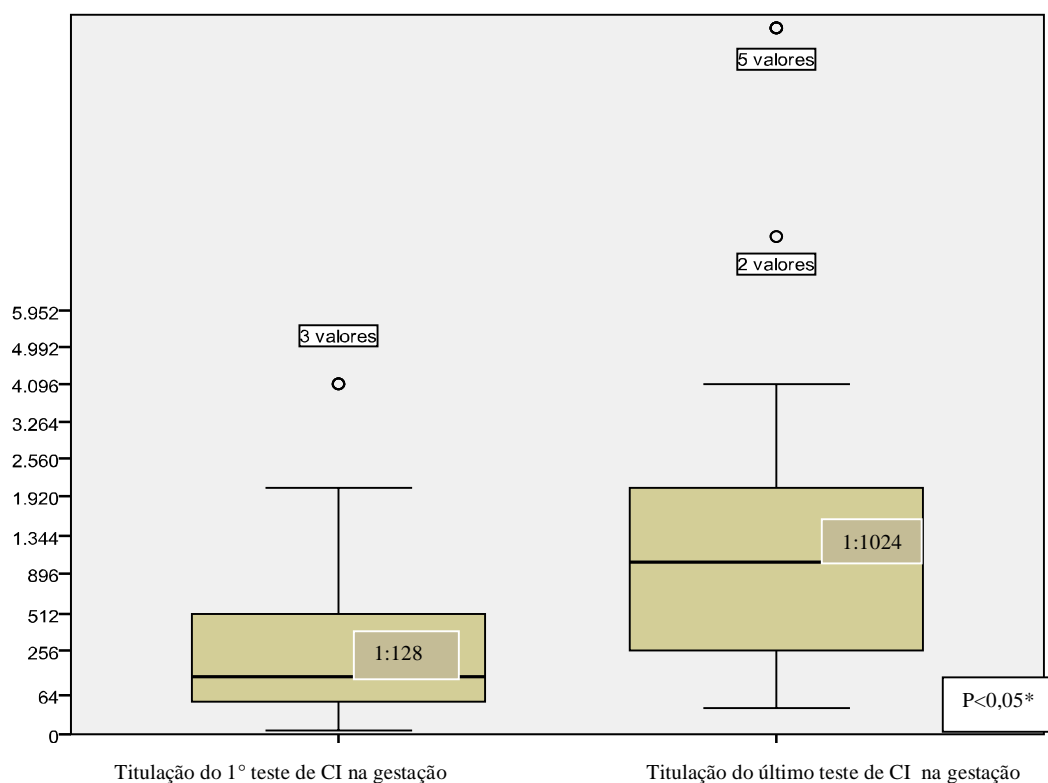


GRÁFICO 2 - Gráfico de caixas comparando os valores do primeiro e do último teste de Coombs indireto das gestantes aloimunizadas pelo fator Rh, acompanhadas pelo CEMEFE-HC/UFGM, no período de 2005 - 2011.

Nota: * - teste de Mann Whitney e CI - Coombs indireto

Características fetais da doença e cuidados obstétricos

Os resultados dos exames invasivos e não invasivos utilizados para o seguimento fetal das gestações seguidas na coorte, assim como os procedimentos invasivos para diagnóstico da anemia fetal e o tratamento fetal foram descritos a seguir.

A primeira medida do ICF realizada no CEMEFE-HC/UFGM durante o pré-natal foi considerada alterada em 45,6% enquanto, na última avaliação antes do nascimento 67,9% dos fetos tinham esse valor alterado. Em relação à velocidade de fluxo da artéria cerebral média na última avaliação 11,9% foram consideradas compatíveis com quadro de anemia grave.

O procedimento de cordocentese foi indicado em 30 gestantes aloimunizadas (41%), totalizando-se 77 procedimentos realizados. A mediana de procedimentos encontrada foi de

2,5 por gestante, variando de, no mínimo, uma cordocentese a, no máximo, cinco cordocenteses por gestante.

Quanto à realização da TIU, um total de 31 fetos foram submetidos a este procedimento, com uma mediana de 2 transfusões por feto, variando de, no mínimo, uma a, no máximo, cinco TIU, por feto (TAB. 5). Conforme demonstrado, 77,4 % fetos foram submetidos a, pelo menos, duas TIU.

TABELA 5
Distribuição dos fetos segundo número de procedimentos transfusionais realizados, na coorte acompanhada pelo CEMEFÉ-HC/UFMG, no período de 2005 - 2011

Número de transfusões	n	%
1	7	22,6
2	9	29,0
3	7	22,6
4	5	16,1
5	3	9,7
Total	31	100,0

A hemoglobina sérica fetal, colhida por punção da veia umbilical após a última transfusão intrauterina, apresentou média de $12,8 \pm 3,1$ mg/dL, sendo inferior a 11 mg/dL em 32 % dos fetos transfundidos e inferior a 13 mg/dL em 64% deles. Foi encontrado um valor mínimo de 7,3 mg/dL e máximo de 20 mg/dL como resultado da hemoglobina após o último procedimento transfusional, antes do nascimento do RN.

Nos casos em que a interrupção da gestação se deu abaixo de 36 semanas, as gestantes receberam corticoterapia para maturação pulmonar fetal em 85,7 %. A via de parto predominante de nascimento dos RN das gestantes aloimunizadas pelo fator Rh foi abdominal (82,2%).

4.2 Métodos

As informações a respeito da história obstétrica materna das gestantes aloimunizadas, seguimento fetal, parto e evolução do neonato com DHPN no período de sua internação foram obtidos por meio de busca ativa dos prontuários no SAME-HC/UFMG, para os casos acompanhados no período de 2005 - 2009. Enquanto que, para o período de 2010 - 2011, seguido prospectivamente, as informações foram colhidas concomitantemente ao seguimento ambulatorial das gestantes aloimunizadas acompanhadas no ambulatório Jenny Faria do HC/UFMG e de seus recém-natos durante a permanência hospitalar na unidade de neonatologia do HC/UFMG. Em seguida, confeccionou-se banco eletrônico que armazenou os dados para posterior análise estatística.

4.2.1 Protocolo de acompanhamento da gestante

O estudo, de caráter observacional, utilizou-se das informações clínicas e laboratoriais registradas nos prontuários e de uma ficha de coleta específica (período prospectivo), apresentada em ANEXO A. As gestantes seguiram o protocolo de acompanhamento do serviço (17) , sumariamente apresentado a seguir:

- Anamnese detalhada.
- Grupo sanguíneo e fator Rh materno e paterno.
- CI quantitativo à admissão no CEMEFÉ-HC/UFMG. A seguir quinzenal ou mensal.
- Painel de hemácias para determinar o anticorpo envolvido na sensibilização materna.
- Ultrassonografia obstétrica periódica.
- PVS-ACM e ICF: realizado em todas as gestações a partir de 22 semanas, com repetição quinzenal até 30 semanas e semanal a partir de então até o parto. Nos fetos 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, CI \geq 1:256 ou seu aumento acima de dois títulos, alterações no PVS-ACM ou ICF

não confirmados no exame subsequente). Deve-se repetir o exame no dia seguinte, caso algum parâmetro esteja alterado.

- Cordocentese, entre 20 e 34 semanas: indicada se hidropisia fetal ou PVS-ACM e ICF alterados.
- TIU realizada até 34 semanas quando o déficit de hemoglobina fetal é > 5 g/dL.
- Interrupção de gestação dos fetos transfundidos: 34 semanas.
- Interrupção de gestação dos fetos não transfundidos: 37-38 semanas. Se houver alteração do ICF ou PVS-ACM acima de 34 semanas, está indicada a interrupção imediata da gestação.
- Corticoterapia materna injetável para maturação pulmonar fetal está indicada nas interrupções abaixo de 36 semanas.
- Fenobarbital materno por via oral, sete dias antes do parto, está indicado nas interrupções eletivas.

4.2.2 Protocolo de acompanhamento do neonato

Todos RN nascidos no HC/UFGM, filhos de mãe aloimunizada Rh, foram inicialmente avaliados para confirmação diagnóstica da DHPN e, em seguida, iniciou-se protocolo de acompanhamento e tratamento, do serviço, descrito a seguir.

Ao nascimento, é colhida amostra de sangue do cordão umbilical, por punção venosa do vaso placentário e não por ordenha, e os seguintes exames são realizados: grupo sanguíneo, fator Rh e CD, eritrograma e reticulócitos, BT e frações. Conforme condição clínica do neonato, este é encaminhado diretamente para a Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP) - unidade de terapia intensiva e/ou unidade de cuidados intermediários. São indicativos desse encaminhamento: idade gestacional de nascimento inferior a 34 semanas ou seu peso de nascimento inferior a 2000g ou instáveis clinicamente (respiratório, hemodinâmico, entre outros). Os demais RN são direcionados ao alojamento conjunto.

Os RN que apresentam DHPN por aloimunização Rh necessitam de tratamento instituído precocemente e de forma eficaz, com FT, e, em alguns casos, também com EXT.

Indicações da fototerapia:

- Por indicação clínica: assim que notados sinais de icterícia, mesmo que os exames não estejam prontos deve-se iniciá-la imediatamente.
- Por indicação laboratorial: de acordo com resultado da BT (colhida em sangue de cordão ou após o nascimento, por punção periférica) cujo resultado é relacionado às horas de vida, idade gestacional e fatores de risco associados, conforme FIG.3.

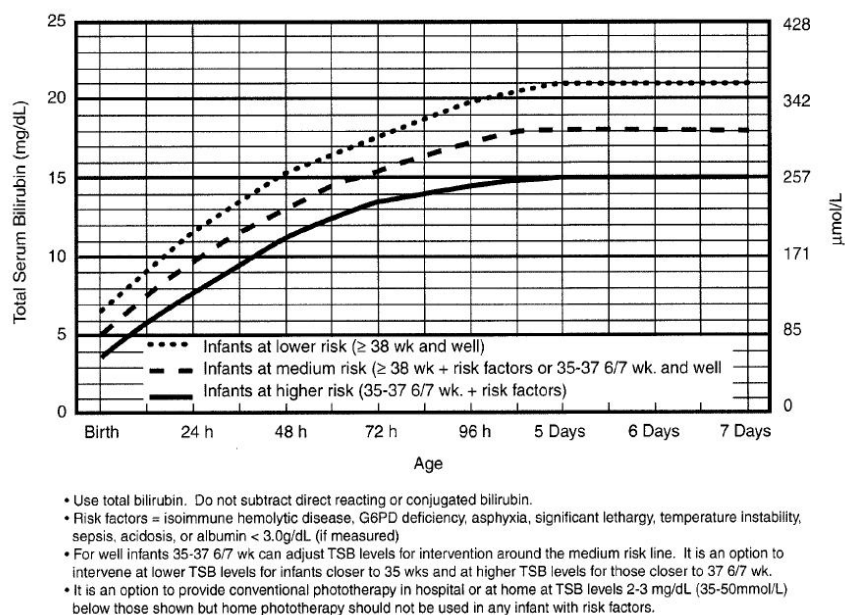


FIGURA 3 - Indicação de fototerapia em recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional.

Fonte: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004, p.8 (31)

Indicações de exsanguíneotransusão

- Por indicação clínica: imediatamente após o nascimento, se RN hidrópico, icterico, anêmico ou com sinais de ICC, desde que o mesmo apresente estabilidade clínica para ser submetido ao procedimento. Caso contrário, está indicada apenas a transfusão de concentrado de hemácias para estabilização e posterior procedimento de EXT. A EXT também está indicada diante de qualquer sinal de encefalopatia hiperbilirrubínica.
- Por indicação laboratorial, de acordo com resultado de exames:
 - Hg < 11-13 mg/dL ou BT \geq 4,5 mg/dL, em sangue de cordão;
 - velocidade de aumento da BT (sérica) superior a 0,5 mg/dL/h;
 - valores de BT (sérica) ultrapassam o limite tolerável para tratamento fototerápico apenas. Para isso, o resultado da bilirrubina deve ser relacionado às horas de vida, idade gestacional e fatores de risco associados, conforme FIG. 4.

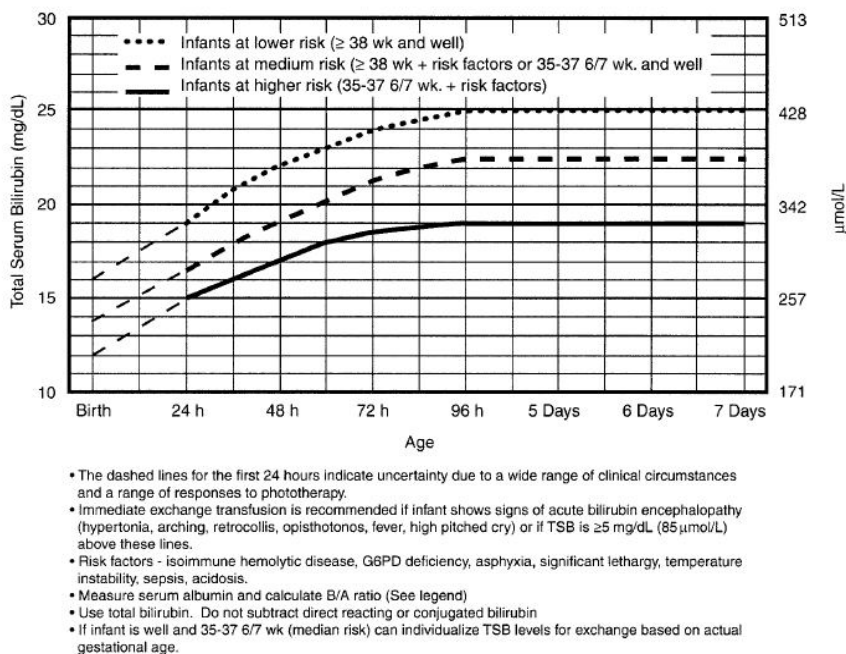


FIGURA 4 - Indicação de exsanguíneotransusão, baseado na evolução dos níveis séricos de bilirrubina, em recém-nascidos com 35 semanas ou mais de idade gestacional

Fonte: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004, p.9 (31)

Tratamento da Doença hemolítica no período neonatal

Durante o período de acompanhamento dos neonatos de 2005-2011, a FT no Serviço de Neonatologia do HC/UFMG foi realizada com aparelho Modelo Bilispot® (emissão de luz em foco), marca Fanem, lâmpada halógena dicróica, posicionado a uma distância média de 40 a 50 cm da superfície do RN, o qual é colocado em incubadora. A eficácia terapêutica da fototerapia foi aumentada com a inclusão de focos adicionais (fototerapia dupla, tripla, quádrupla), de maneira a iluminar a maior superfície corporal possível (focos tangenciais). Além disso, a aferição da irradiância foi realizada de maneira regular, uma vez ao dia, de modo a garantir um mínimo necessário acima de $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (ideal entre 25 a $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) e, quando indicado, a lâmpada foi substituída. Outros cuidados associados ao uso da fototerapia foram fornecidos como a contra-indicação ao uso de fraldas, proteção ocular e manutenção do aleitamento materno (desde que não tenha contra-indicação).

Uma vez indicada a EXT, o recém-nascido teve a sua dieta suspensa antes do procedimento e as ofertas hídrica, eletrolítica e calórica foram oferecidas por meio de hidratação venosa. O procedimento foi realizado em centro cirúrgico, pela equipe de hemoterapeutas do HC/UFMG, por meio da cateterização da veia umbilical, pela qual foi feita a troca de 2 a 2,5 da volemia do RN. Utilizou-se sangue total deleucotizado e irradiado, reconstituído com concentrado de hemácias e plasma fresco congelado, tipo sanguíneo O Rh negativo. Durante todo o procedimento, o RN foi monitorado e acompanhado pelo neonatologista. Após a realização da EXT, o recém-nascido foi encaminhado para unidade de terapia intensiva, onde permaneceu em FT, com dieta suspensa (até que fosse excluída a necessidade de nova EXT), em hidratação venosa ou em suporte nutricional parenteral, se indicado. Entre 4 a 6 horas após a EXT, foram solicitados os exames: bilirrubinas, glicemia, eletrólitos, hemoglobina e plaquetas. A EXT era novamente realizada quando as taxas de hemoglobina ou bilirrubina alcançaram os níveis de indicação.

4.2.3 Escolha das variáveis de acompanhamento da gestante para análise

Foram selecionadas e analisadas as seguintes variáveis representativas do acompanhamento pré-natal da gestante aloimunizada e de seu feto que pudessem influenciar a evolução dos neonatos:

- Escolaridade: em anos de estudo
- Paridade
- Idade gestacional quando da 1ª consulta de pré-natal, em semanas
- Idade gestacional quando da 1ª consulta no CEMEFE, em semanas
- Idade gestacional quando da realização do primeiro teste de CI, em semanas
- Valor da titulação do primeiro teste de CI na gestação
- Valor da titulação do teste de CI ao final da gestação
- Realização de cordocentese e número de procedimentos por feto.
- Realização de TIU e número de procedimentos por feto
- Resultado do último ICF, prévio ao nascimento, categorizado em normal e alterado, segundo Cabral *et al.*, (2008) ⁽⁴²⁾
- Resultado do último PVS- ACM, prévio ao nascimento, categorizado em normal e alterado (1,55MoM, anemia grave), segundo Mari *et al.*, (2000) ⁽⁴³⁾
- Utilização de corticoterapia antenatal para maturação pulmonar
- Via de parto: abdominal ou vaginal

4.2.4 Escolhas das variáveis de acompanhamento do neonato para a análise

Foram consideradas como variáveis do RN que descrevem o resultado neonatal as seguintes:

- Idade gestacional ao nascimento, em semanas, calculada pela data da última menstruação (DUM) quando confiável, ou determinada pelo 1º US (se realizado até a 20ª semana) quando a DUM era duvidosa.
- Diagnóstico da prematuridade e suas categorias: RN prematuro, considerado aquele com idade gestacional menor que 37 semanas (OMS,1972). A prematuridade foi

categorizada em cinco subgrupos: <27 semanas, entre 28 - 30 semanas, 30 - 32 semanas, 32 - 34 semanas, 34 - 36 semanas.

- Peso de nascimento, em gramas: categorizado em seis subgrupos: 1000 - 1250 g, 1250 - 1500 g, 1500- 1750 g, 1750 - 2000 g, 2000 – 2500 g e acima de 2500 g.
- Gênero
- Apgar de 1º e 5º minuto de vida, categorizado em normal quando maior ou igual a sete e alterado quando menor que sete. ⁽⁴⁴⁾
- Necessidade de reanimação em sala de parto ⁽⁴⁵⁾
- Presença de hidropisia ao nascimento ⁽³⁹⁾
- Grupo sanguíneo, fator Rh e CD do RN, colhido de amostra do sangue de cordão umbilical
- Hemoglobina coletada em sangue de cordão umbilical, categorizada em normal quando valor maior ou igual a 11 e alterada quando valor menor que 11 mg/dL.
- BT e frações coletadas de sangue de cordão umbilical, sendo a BT categorizada em normal quando menor a 4,5 mg/dL e alterada quando valor maior ou igual a 4,5 mg/dL.
- Primeira BT e frações após o nascimento
- Primeira hemoglobina e reticulócito após o nascimento
- Menor hemoglobina durante internação
- Maior BT e frações durante internação
- Realização de FT e duração em dias
- Nível de BT indicativo de FT
- Realização de EXT e número de EXT realizadas
- Nível de BT que indicou a primeira EXT
- Nível de hemoglobina que indicou a primeira EXT
- Necessidade de ventilação mecânica
- Presença de sepse ⁽³⁷⁾
- Necessidade de suporte inotrópico para pressão arterial ⁽⁴⁶⁾
- Presença de NEC ⁽⁴⁷⁾
- Presença de hemorragia intraventricular ⁽⁴⁸⁾
- Presença de síndrome do desconforto respiratório ⁽³⁷⁾
- Dias totais de internação
- Necessidade de internação em terapia intensiva, na UNCP

- Dias de permanência em terapia intensiva, na UNCP
- Ocorrência de óbito
- Contagem de reticulócitos e valor da hemoglobina no momento da alta ou do óbito
- Valor da BT e frações no momento da alta ou do óbito

Para análise da evolução neonatal, as gestações foram divididas em dois grupos: dos fetos que foram submetidos a transfusão intrauterina (grupo TIU) e dos fetos que não foram transfundidos (grupo não-TIU). Depois de dois grupos formados, analisou-se e comparou-se a evolução entre eles, quanto às variáveis propostas para o período pós-natal.

4.2.5 Método estatístico

Os dados coletados foram gravados em banco eletrônico de dados específico, mantendo-se protegidos os direitos éticos dos pacientes pelo uso de códigos, senhas e níveis de acesso (49). Em seguida, foram analisados com utilização do programa estatístico IBM® SPSS® (Statistical Package for Social Science) versão 19.0.

Estatística descritiva

Os dados maternos, gestacionais, assim como os resultados neonatais descritivos foram apresentados utilizando-se de contagens, frequências e porcentagens absolutas e cumulativas para as características das diversas variáveis categóricas. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão, valor mínimo e máximo).

Estatística analítica

Para comparar a evolução dos RN entre os grupos TIU e não-TIU utilizou-se o teste *t- student* para as variáveis quantitativas paramétricas e o teste de Mann-Whitney para aquelas com distribuição não paramétrica. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher. A razão de chances da ocorrência de complicações neonatais foi calculada comparando-se recém-nascidos que haviam sido expostos à TIU aos que não foram. O intervalo de confiança de 95% foi obtido. Adotou-se o nível de significância de $p < 0,05$.

4.2.6 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP, sob o número ETIC 0004.0.203.000 -11, na data de 28 de abril de 2011 (ANEXO B).

5 Resultados

5.1 Resultados descritivos: evolução pós-natal dos recém-nascidos

Características clínicas

A idade gestacional ao nascimento variou entre 29 e 41 semanas, com valor mediano de 36 semanas. A maioria dos RN eram prematuros (43 casos – 58,1%). A TAB. 6 apresenta a distribuição de frequência da idade gestacional dos RN desse estudo. Observa-se que, dentre os prematuros, a maioria (74,4%) apresentou prematuridade classificada como tardia (34-36 semanas).

TABELA 6

Distribuição dos conceptos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, segundo frequência da idade gestacional ao nascimento, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005- 2011

Idade gestacional (em semanas)	n	%	Frequência relativa acumulada %
28-30	2	2,7	2,7
30-32	2	2,7	5,4
32-34	7	9,5	14,9
34-36	32	43,2	58,1
≥37	31	41,9	100
Total	74	100	-

Em relação ao gênero, 44 (58,7%) RN eram do sexo masculino e 31 (41,3%) do sexo feminino. O peso de nascimento dos RN apresentou média de 2643 ± 612 g e a distribuição percentual da frequência de peso categorizada dos RN ao nascimento está apresentada no GRAF. 3. Observa-se que 38,7% (29 RN) apresentaram baixo peso ao nascer (peso inferior a 2500 g).

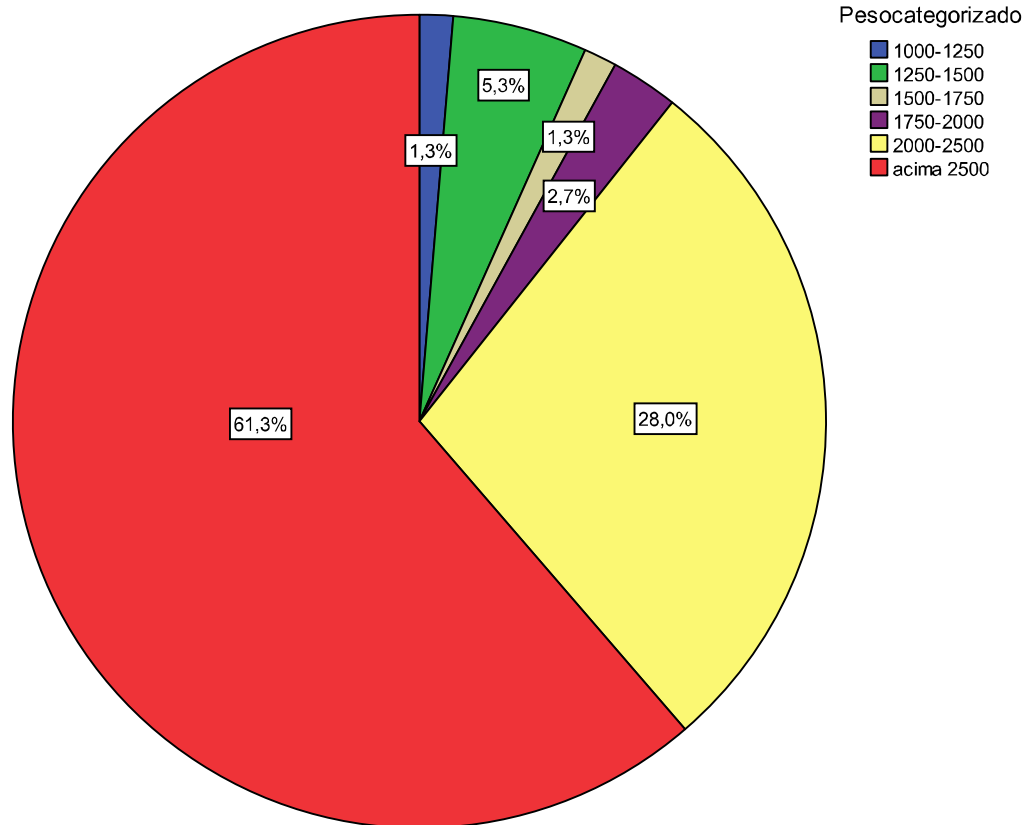


GRÁFICO 3 - Distribuição de frequência do peso de nascimento dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005- 2011

A maioria dos RN – 41 (54,7%) necessitou de reanimação em sala de parto, sendo a ventilação com pressão positiva (VPP), por máscara ou por tubo endotraqueal, necessária em 23 neonatos (30,6%), já a necessidade de intervenção com massagem cardíaca ou uso de epinefrina ocorreu em apenas um paciente (1,3%).

O resultado do valor do escore de Apgar de primeiro minuto e de quinto minuto variou entre dois e dez. O Apgar de primeiro minuto apresentou mediana de oito, e valor superior a sete em 81,3% dos RN. O valor mediano do Apgar de quinto minuto foi nove, sendo o valor superior a sete encontrado em 96 % dos RN (GRAF. 4).

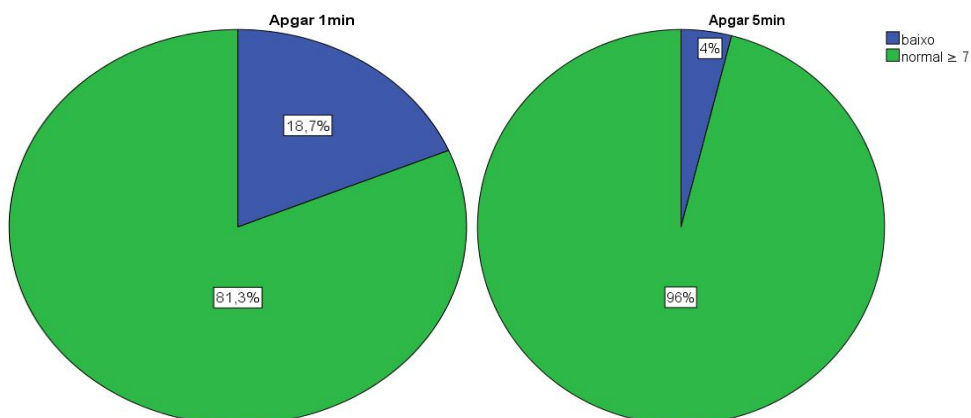


GRÁFICO 4 - Distribuição de frequência do valor do Apgar de primeiro e quinto minutos de vida dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011

Resultados laboratoriais

O principal grupo sanguíneo presente entre os RN foi o O (52%) e sete RN apresentaram grupo sanguíneo indeterminado (9,4%). Em relação aos valores encontrados para o teste de CD realizado em sangue de cordão dos RN, o valor mediano encontrado foi de 4 + (variação: 1+ a 4+). Observou-se que cinco conceptos (7%) apresentaram o fator Rh negativo, sendo que todos eles foram submetidos à TIU.

O resultado da hemoglobina de amostra colhida em sangue de cordão umbilical, ao nascimento, apresentou média de $12,1 \pm 3,6$ mg/dL, sendo o menor valor encontrado de 3,4 mg/dL, conforme ilustra o GRAF. 5. Observou-se que 30,2% dos RN apresentaram valor da concentração de hemoglobina alterada, menor a 11 mg/dL.

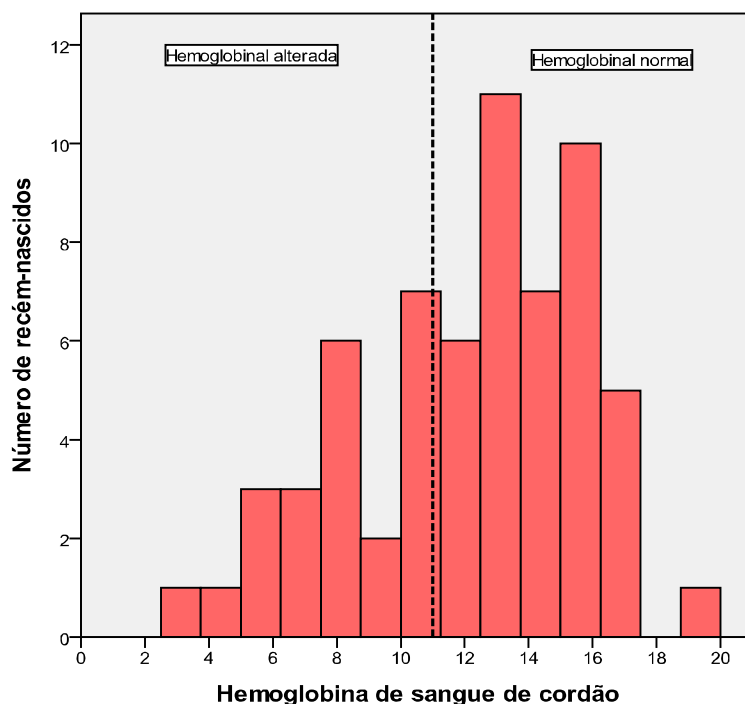


GRÁFICO 5 - Distribuição de frequência do valor da hemoglobina colhida em amostra de sangue de cordão umbilical dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011

Entre os 75 neonatos, oito estavam hidróticos ao nascimento (10,7%) e, em todos esses, o resultado da hemoglobina coletada em sangue de cordão umbilical estava alterada. Observou-se que o valor da hemoglobina dentre eles variou entre 3,4 mg/dL e 9,8 mg/dL, com média de $6,8 \pm 2,2$ mg/dL.

Os valores da primeira hemoglobina sérica variaram entre 3,4 mg/dL e 18,2 mg/dL, com média de $13,2 \pm 3,4$ mg/dL. A evolução dos valores médios da hemoglobina, em diversos momentos do acompanhamento dos RN durante a internação, pode ser visualizada no GRAF.6.

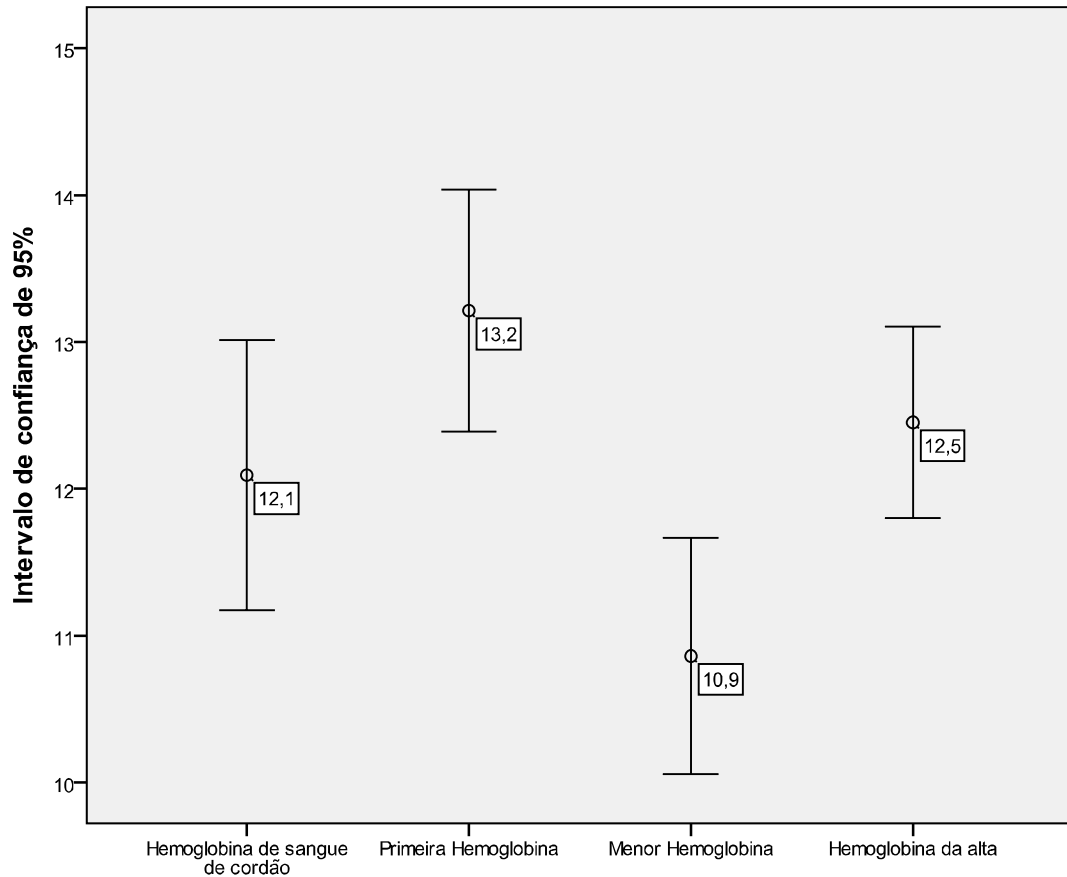


GRÁFICO 6 - Representação das médias e intervalos de confiança dos valores de hemoglobina em diferentes momentos do acompanhamento dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011

O exame de contagem de reticulócitos em amostra de sangue de cordão umbilical foi realizado em apenas 10 conceitos (13,3%). Dentre esses, o valor encontrado variou entre 0,1% e 18,8%, com média de $7,1 \pm 5,4\%$. Esse exame de contagem de reticulócitos também foi realizado em apenas 40 RN antes da alta hospitalar, sendo encontrado o valor médio de $1,8 \pm 2,2\%$, com valor mínimo de zero até o valor máximo de 13,5%.

O valor da BT colhida em amostra de sangue de cordão umbilical apresentou valor mediano de 2,7 mg/dL, e valor máximo de 11,3 mg/dL. Observa-se no GRAF. 7 que em 26 RN (34,8%), o valor da bilirrubina de sangue de cordão estava alterado, ou seja, igual ou superior a 4,5 mg/dL.

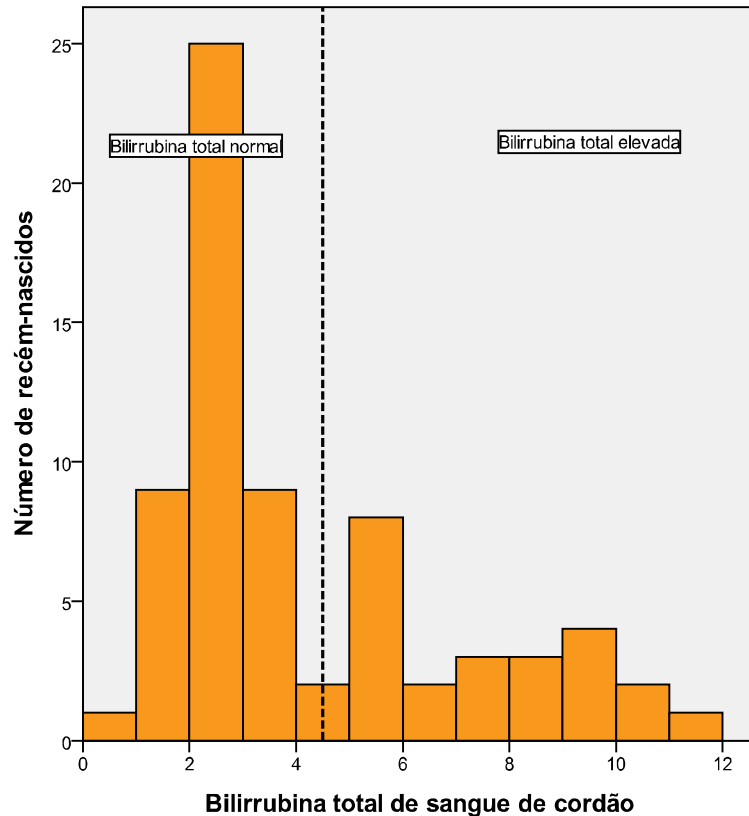


GRÁFICO 7 - Distribuição de frequência do valor da bilirrubina total colhida em amostra de sangue de cordão umbilical dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011

Em relação às frações de bilirrubina, apenas quatro (5,3%) dos RN apresentaram ao nascimento um predomínio da fração direta da bilirrubina, ou seja, BD superior a 1 mg/dL ou superior a 20% da BT. Nos restantes, houve predomínio da fração indireta da bilirrubina.

Durante todo o período de internação, o maior valor de BT encontrado foi de 45,9 mg/dL, sendo, nesse caso específico, encontrado predomínio da fração de BD de 42,9 mg/dL. Nos demais RN, o valor máximo da BT alcançado durante a internação variou de 4,9 mg/dL a 32,7 mg/dL, sendo o valor mediano encontrado de 14,9 mg/dL. Importante destacar que 20% dos RN apresentaram valores acima de 20 mg/dL em algum momento da sua internação. No GRAF. 8 observam-se as medianas, intervalos interquartis e valores extremos dos resultados da BT durante o acompanhamento dos RN, desde o nascimento até a alta hospitalar.

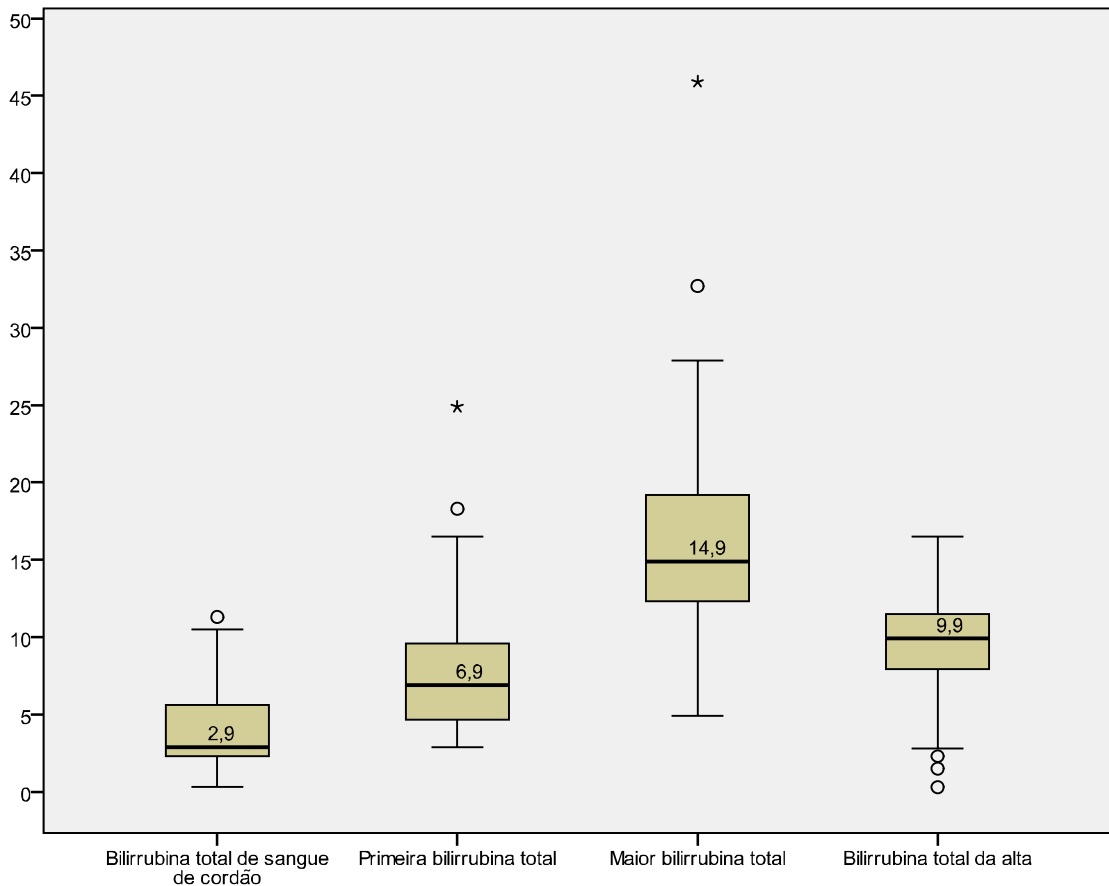


GRÁFICO 8 - Representação em gráfico de caixas dos valores de bilirrubina total em diferentes momentos da evolução dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011.

Nota: valor numérico nas caixas corresponde à mediana, °- valores que ultrapassam o percentil 10 e 90, *- valores extremos

Tratamento da DHPN e evolução clínica dos RN

Para o tratamento da DHPN pela aloimunização Rh, os RN foram submetidos a FT e / ou EXT, conforme indicação do protocolo do serviço. O fluxograma de tratamento dos RN pode ser visto na FIG 5.

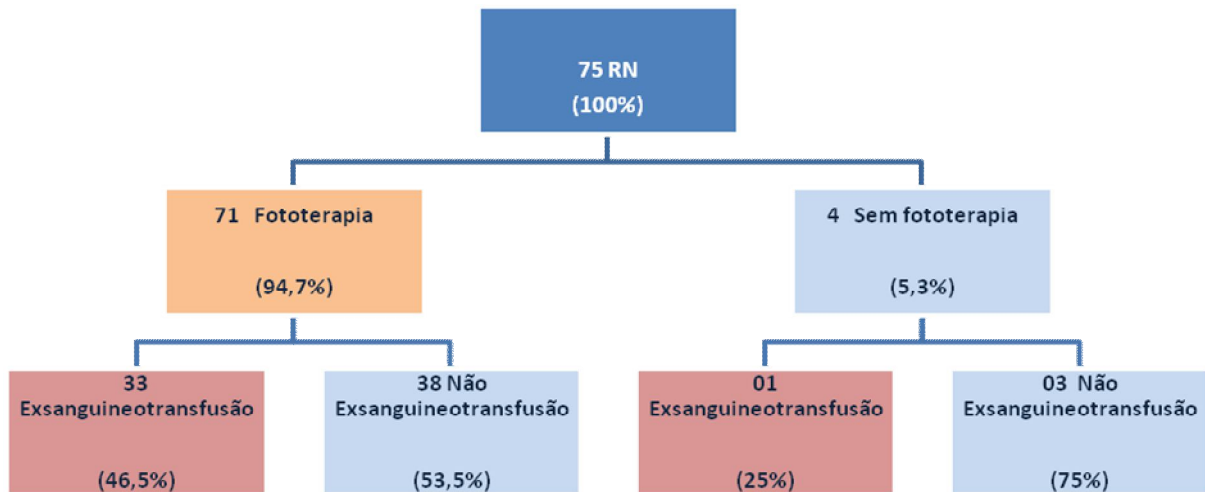


FIGURA 5 - Fluxograma do tratamento realizado em recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011.

Observa-se que a grande maioria dos 75 RN, (94,7 %) necessitou de FT. O valor médio da BT que indicou o início desse tratamento foi de $5,9 \pm 3,5$ mg/dL. Para cada RN, a mediana de três aparelhos de bilispots (mínimo um e máximo de quatro) foram utilizados durante todo o período do tratamento. O tempo de permanência total de cada RN sob a FT variou de, no mínimo, 6 h a, no máximo, 696 h, com mediana de 134h. A maioria (38 - 53,5%) dos RN que necessitou de FT foi tratado exclusivamente com ela. Os demais (33 - 46,5%) necessitaram, além do tratamento fototerápico, de EXT. Somente um (1,3%) paciente necessitou exclusivamente de EXT, pois apresentou apenas a forma anêmica. Apenas 4 % dos RN não necessitaram de nenhum tipo de tratamento.

O tratamento de EXT foi, portanto, realizado em 34 RN (45,3%), sendo indicado tanto pela presença de hiperbilirrubinemia quanto pela presença de anemia. A BT sérica colhida antes do procedimento apresentou mediana de 8,9 mg/dL, com valor mínimo de 3,3 mg/dL e máximo de 24,9 mg/dL. Já a hemoglobina sérica coletada antes do procedimento de EXT teve valor variando entre 3,4 mg/dL a 18,1 mg/dL, sendo detectado um valor médio de $9,9 \pm 3,8$ mg/dL. Na TAB. 7 é apresentada a distribuição de frequência do número de EXT realizadas para cada RN. Conforme observado, na grande maioria dos RN (64,7%) realizou-se apenas um procedimento e em 20,5 % realizaram-se três ou mais EXT.

TABELA 7
 Distribuição da frequência de procedimentos de exsanguíneotransfusão realizados nos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011

Número de exsanguíneos realizadas	n	%
1	22	64,7 %
2	5	14,7 %
3	5	14,7 %
4	1	2,9 %
5	1	2,9 %
Total	34	100 %

Os RN com DHPN apresentaram comorbidades, como desconforto respiratório, sepse, NEC e hemorragia intraventricular. A distribuição de frequência de cada comorbidade e tratamentos oferecidos para o controle dessas complicações, como suporte respiratório e uso de drogas vasopressoras, foram sumarizadas na TAB. 8. Observa-se que a principal comorbidade foi a síndrome do desconforto respiratório, que ocorreu em 45,3 % dos RN. A sepse também foi importante, acometendo um em cada cinco RN. Tanto o suporte com drogas para PA quanto a VM foram necessárias em não mais de 20 % dos RN

TABELA 8

Comorbidades, terapêuticas realizadas e mortalidade dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011

Comorbidades , terapêuticas e mortalidade	n	Frequência absoluta	Frequência relativa %
Síndrome do desconforto respiratório	75	34	45,3 %
Sepse	75	16	21,3 %
Hemorragia Intraventricular	74	6	8,1 %
NEC	74	1	1,4 %
Necessidade VM	75	15	20,0 %
Necessidade Suporte para PA	74	10	13,5 %
Óbito	75	4	5,3 %

Nota: VM – ventilação mecânica; PA – pressão arterial; NEC- enterocolite necrosante

Os RN permaneceram tanto no alojamento conjunto quanto na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP). O tempo mínimo de internação de todos os conceitos do estudo foi de três dias e o máximo de 108 dias, sendo a mediana de 10 dias.

Dos 75 RN, a maioria, 77,3%, precisou, em algum momento de sua internação, de permanecer em cuidados intensivos na UNCP. Foram encaminhados a esse setor seja pela presença de comorbidades e necessidade de terapêutica dessas comorbidades ou quando da necessidade de realização de tratamento com EXT. O tempo de permanência na UNCP variou de um a 94 dias, sendo 5,5 dias o valor mediano.

Entre os 75 RN com DHPN, quatro (5,3%) evoluíram para o óbito. Para se analisar melhor o mau resultado, um fluxograma com os passos do acompanhamento dos fetos desde o pré-natal, segundo presença de hidropisia no momento do recrutamento até o desfecho óbito foi elaborado (FIG.6).

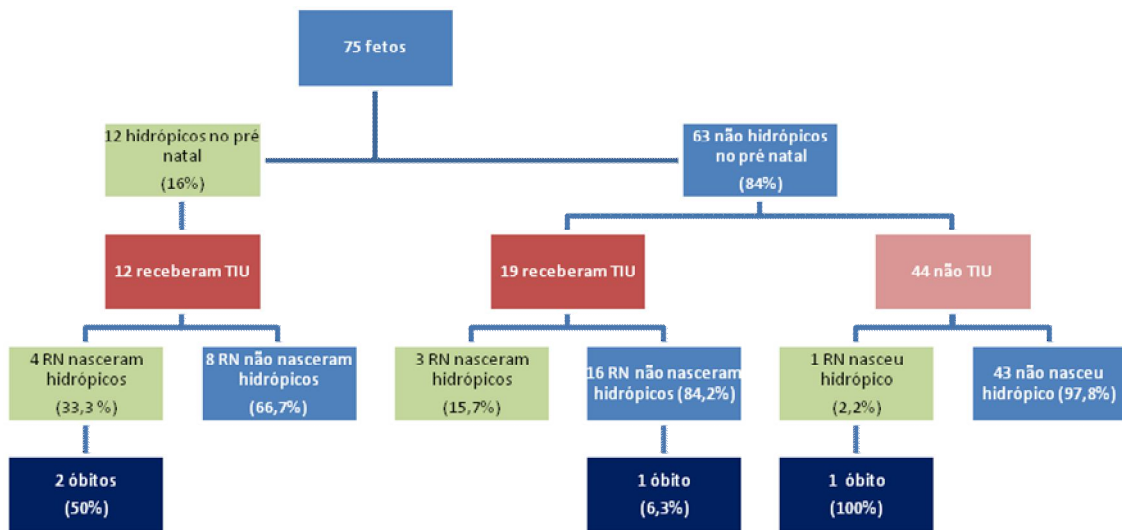


FIGURA 6 - Fluxograma de seguimento dos fetos de mães aloimunizadas pelo fator Rh, segundo presença de hidropisia durante o pré-natal e ao nascimento e exposição à TIU acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011

Conforme apresentado na FIG. 6, pode-se verificar que dos quatro RN que foram a óbito, dois (50%) já se apresentavam hidrôpicos durante o pré-natal e receberam TIU. Apesar desse procedimento transfusional, os mesmos continuaram hidrôpicos ao nascimento e faleceram entre seis e 13 h de vida. O outro decesso também foi de um RN hidrópico ao nascimento. Entretanto, esse caso não foi diagnosticado durante a gestação e não recebeu TIU, e o óbito ocorreu com 96 h de vida. O último deles foi de um RN que recebeu TIU e não nasceu hidrópico, sendo que o óbito ocorreu com 9 h de vida. Portanto, dos quatro RN que foram a óbito, três estavam hidrôpicos ao nascer (75%). Ressalta-se, porém, que, dos oito RN que nasceram hidrôpicos, apenas três (37,5%) foram a óbito.

A partir do fluxograma da FIG.6 avalia-se que as intervenções de TIU no pré-natal foram eficazes para reverter a maioria dos quadros de hidropisia, sendo que 66,6% dos RN que estavam hidrôpicos durante a gestação não nasceram com essa condição, após terem sido submetidos a TIU. Apenas 33% dos fetos hidrôpicos durante a gestação nasceram, também, com esse sinal de descompensação hemodinâmica grave.

Algumas características de nascimento dos RN que evoluíram para o óbito estão demonstradas na TAB.9.

TABELA 9

Características clínicas e resultados laboratoriais dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh que foram a óbito, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011

Variáveis	Mediana (Intervalo interquartil)	Média ± desvio padrão	Valor mínimo e máximo
Idade gestacional	32 (29,75 – 35,75)	—	29 - 37 sem
Peso ao nascer	—	2126±833 g	1399 – 2887 g
Apgar 1º min	2,5 (2-3,75)	—	2 - 4
Apgar 5º min	7 (5,5- 7)	—	5 - 7
Hemoglobina de sangue de cordão	—	6,5 ± 1,2 mg/dL	5,2 -7,6
Bilirrubina de sangue de cordão	—	6,6 ± 2,7	2,7-6,6

É importante documentar que os RN que foram a óbito nasceram deprimidos, todos necessitando de reanimação com VPP e com valores da nota de Apgar de 1º e 5º min alterados, apesar da reanimação neonatal, conforme apresentado na TAB.9. Também se pode observar que tanto os valores de hemoglobina quanto os valores de bilirrubina, colhidas em amostra de sangue de cordão umbilical ao nascer, estavam alterados. Todos receberam transfusão de concentrado de hemácias após o nascimento e FT. Entretanto, apenas um deles foi capaz de ser submetido a um procedimento de EXT. Os RN permaneceram vivos por um mínimo de seis horas e um máximo de 96 h, com mediana de 11h de vida. As causas dos óbitos estiveram diretamente relacionadas com a DHPN, com a presença de anemia grave, choque misto, sangramento e acidose metabólica.

5.2 Resultados analíticos: comparação entre o grupo exposto e não exposto à TIU

Durante a gestação, do total de 75 pacientes, 31 (41,3%) foram tratados com TIU e 44 (58,7 %) não foram submetidos a este procedimento, seja porque não apresentavam sinais de anemia grave ou porque a idade gestacional ultrapassava 34 semanas. A FIG. 7 apresenta o fluxograma de acompanhamento desde a gestação, com procedimentos invasivos até o desfecho clínico pós-natal dos conceitos.

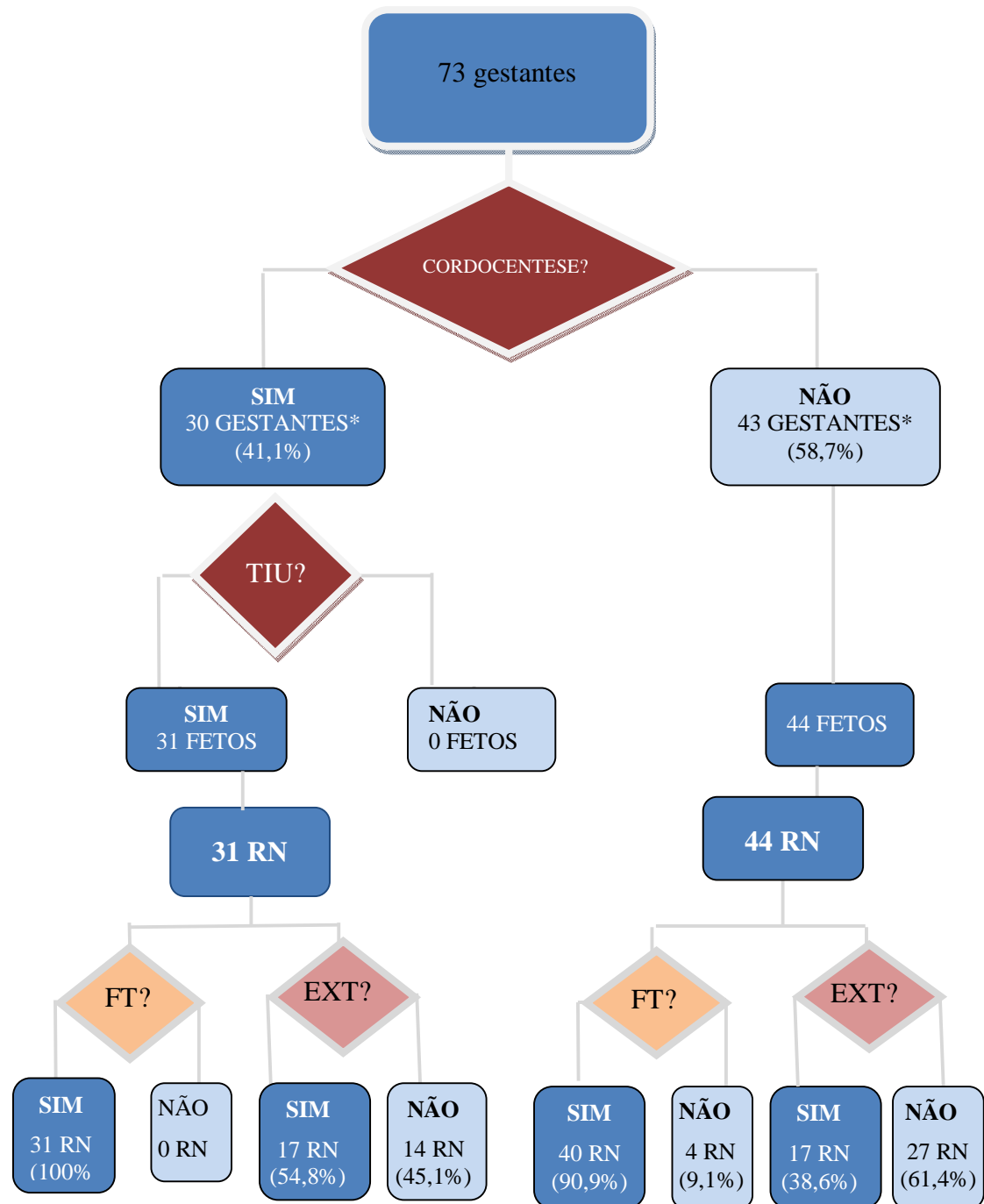


FIGURA 7 - Fluxograma do seguimento da gestação, procedimentos invasivos no pré-natal e desfecho clínico dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 - 2011

Nota: * - Uma gestação gemelar

Características clínicas do concepto

As características clínicas periparto e pós-natais imediatas que pudessem estar associadas ao fato do RN ter sido submetido ou não a tratamento transfusional intrauterino foram analisadas e apresentadas a seguir.

Inicialmente, foram avaliadas as condições fetais prévias ao nascimento. A presença de dilatação do coração fetal, demonstrada pelo ICF alterado antes do nascimento, associou-se à ocorrência prévia de TIU com uma chance 3,5 vezes à dos fetos não transfundidos (TAB. 10, $p=0,01$). Foi também avaliada a velocidade do fluxo sanguíneo em artéria cerebral média, geralmente aumentada na presença de anemia fetal moderada a grave, não tendo sido observada qualquer associação com a realização prévia de TIU. Dessa forma, não houve diferenças significativas de valores alterados do PVS-ACM entre fetos do grupo de transfundidos em relação aos fetos do grupo de não transfundidos (TAB. 10, $p=0,14$). As gestantes cujos RN nasceram com idade gestacional inferior a 36 semanas, receberam corticóide na mesma magnitude entre os dois grupos, não sendo detectada diferença significativa (TAB.10, $p=0,27$). Em relação à titulação do CI, é interessante observar que, no início da gestação, não houve diferença entre os valores do grupo TIU do grupo não-TIU. Em contrapartida, ao final da gestação, os valores da titulação do CI mostraram-se superiores no grupo TIU (TAB.10, $p=0,01$).

TABELA 10

Resultados da última avaliação antenatal de fetos de gestantes aloimunizadas, acompanhados pelo CEMEFE-HC/UFMG no período de 2005 - 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina

Desfechos periparto	Fator de exposição				OR
	n	TIU	não-TIU	p-valor	
	(75)	(n=31)	(n=44)		
Último ICF alterado prévio ao nascimento ¹	56	20 (87%)	18 (54,5%)	0,01*	3,5
Último PVS-ACM alterado prévio ao nascimento ¹	42	4 (23,5%)	1 (4%)	0,14	..
Gestante recebeu corticóide se RN < 36 semanas	28	14 (77,8%)	10 (100%)	0,27	..
Titulação do primeiro CI na gestação ^a	73	1:256 (1:64-1:2048)	1:64 (1:32-1: 256)
Titulação do último CI prévio ao parto ^a	58	1:2048 (1:1024-1:4096)	1:512 (1:64-1:1024)	0,01*	

Nota : RN – recém-nascido; TIU – transfusão intrauterina

¹ - Números absolutos (%)

^a - Mediana (intervalo interquartil)

* diferença estatisticamente significativa (p < 0,05)

Após avaliação das condições fetais prévias ao nascimento, foram também analisadas as condições clínicas dos conceptos ao nascer, na mesma perspectiva comparativa entre o grupo que recebeu TIU e o grupo que não recebeu a TIU.

Conforme apresentado na TAB. 11, o grupo que recebeu TIU apresentou aproximadamente 30% mais chance de nascer por parto via abdominal, em relação ao grupo que não recebeu TIU (p=0,007). Quanto às características clínicas dos pacientes ao nascimento, os que foram submetidos à TIU apresentaram 3,5 vezes mais chance de receber valor da nota do Apgar de 1º min alterado (< 7) quando comparados aos que não foram submetidos à TIU (p=0,02). No entanto, os mesmos pacientes, quando comparados em relação ao Apgar de 5º minuto alterado, não mostraram diferença em seus valores (< 7) entre os dois grupos (p=0,07), mas uma associação próxima do limite da significância estatística.

TABELA 11

Avaliação do resultado pós-natal imediato dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos à transfusão intrauterina

Desfecho periparto	n	Fator de exposição		p-valor	OR
		TIU (n=31)	não-TIU (n=44)		
Nascimento via abdominal ¹	75	30 (96,8%)	32 (72,7%)	0,007*	1,33
Idade gestacional (em semanas) ^a	74	35 (33-36)	37 (36-38)	0,0*	..
Nascer prematuro (Ig < 37 sem) ¹	74	27 (87,1%)	16 (37,2%)	0,0*	2,3
Peso de nascimento (em gramas) ^o	75	2294 ± 554	2890 ± 529,5	0,0*	..
Nascer com baixo peso (P<2500g) ¹	75	18 (58,1%)	11 (25%)	0,04*	2,3
Apgar 1º min alterado (<7) ¹	75	10 (32,3%)	4 (9,1%)	0,02*	3,5
Apgar 5º min alterado (<7) ¹	75	3 (9,7%)	0 (0%)	0,07	..
Hidropsia ao nascer ¹	74	7 (23,3%)	1 (2,3%)	0,006 *	10,3

Nota: TIU – transfusão intrauterina

^a - Mediana (intervalo interquartil)

^o - Média ± desvio padrão

¹ - Números absolutos (%)

* diferença estatisticamente significativa (p < 0,05)

A chance de nascer prematuro (idade gestacional < 37 semanas) ou nascer com baixo peso (< 2500 g) entre o grupo previamente submetido à TIU foi 2,3 vezes à chance do grupo não-TIU, em ambos os casos (TAB. 11, p=0,01 e p=0,04, respectivamente). A chance de nascimento prematuro associado à realização antenatal de TIU foi coerente com o achado de valor mediano de idade gestacional ao nascimento de 35 semanas, nos RN submetidos à TIU, enquanto nos que não foram submetidos à TIU o valor mediano foi de 37 semanas (p<0,05). Analisando-se a idade gestacional de nascimento por categorias e por exposição prévia à TIU (TAB. 12), observou-se, de um lado, que os RN do grupo TIU apresentaram idade gestacional mínima ao nascer de 28 semanas, com predomínio de RN classificados como prematuros tardios (54,8%) ao nascer. De outro lado, a análise mostrou que os RN do grupo não submetidos à TIU apresentaram idade mínima de nascimento de 32 semanas, com predomínio ao nascimento de RN a termo (62,8%), o que pode ser observado na TAB.12.

A hidropisia ao nascer esteve associada à exposição à TIU no período antenatal, com uma chance 10,3 vezes à do grupo que não foi submetido à TIU (TAB.11, $p=0,006$).

TABELA 12

Distribuição de frequência da idade gestacional dos recém-nascidos, por categoria de idade gestacional, com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos à transfusão intrauterina

TIU	Idade Gestacional		%	Frequência relativa acumulada %
	(em semanas)	n		
Sim	28-29	2	6,5	6,5
	30-31	2	6,5	12,9
	32-33	6	19,4	32,3
	34-36	17	54,8	87,1
	RNT	4	12,9	100,0
Total	31	100,0	..	
Não	32-33	1	2,3	2,3
	34-36	15	34,9	37,2
	RNT	27	62,8	100,0
	Total	43	100,0	..

Notas: TIU – Transfusão intrauterina

De maneira complementar, ao analisar a chance de baixo peso ao nascer associada à ocorrência de TIU (TAB. 11, $p=0,04$, OR 2,3), verifica-se que o grupo TIU apresentou peso de nascimento médio de 2294 ± 554 g, sendo mais da metade (58,1%) com peso inferior a 2500 g (TAB. 13). Por outro lado, somente 25 % do grupo não-TIU nasceram com baixo peso e não há RN com peso inferior a 2000g, sendo a média $2890 \pm 529,5$ g (TAB. 13).

TABELA 13

Distribuição de frequência do peso de nascimento dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos à transfusão intrauterina

TIU	Peso de nascimento (em gramas)	n	%	Frequência relativa acumulada %
Sim	1000-1250	1	3,2	3,2
	1250-1500	4	12,9	16,1
	1500-1750	1	3,2	19,4
	1750-2000	2	6,5	25,8
	2000-2500	10	32,3	58,1
	acima 2500	13	41,9	100,0
Total		31	100,0	..
Não	2000-2500	11	25,0	25,0
	acima 2500	33	75,0	100,0
	Total	44	100,0	..

Notas: TIU – Transfusão intrauterina

O peso de nascimento pela idade gestacional ao nascer foram plotados no GRAF. 9.

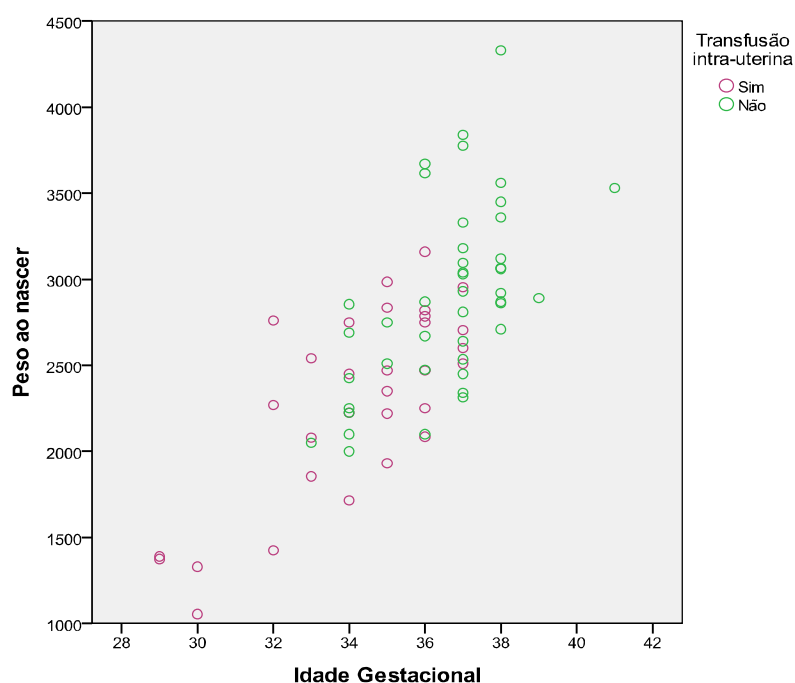


GRÁFICO 9 - Distribuição do peso de nascimento, por idade gestacional, dos neonatos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina

Resultados laboratoriais

Os resultados dos exames laboratoriais dos RN do grupo submetidos à TIU foram comparados aos resultados dos RN do grupo que não recebeu TIU. Os RN do grupo TIU e do grupo não-TIU apresentaram diferenças em relação aos resultados dos valores médios da hemoglobina. Os valores do primeiro foram inferiores, tanto na amostra coletada em sangue de cordão umbilical (Hg 10,7, Hg 13, $p=0,01$, TIU e não-TIU respectivamente), quanto em amostra quando da primeira avaliação após o nascimento (Hg 12,2, Hg13,9, $p=0,043$, TIU e não-TIU respectivamente) e, também, em relação ao menor valor de hemoglobina encontrado durante toda internação (Hg 9,7, Hg 11,7, $p=0,016$, TIU e não-TIU respectivamente). Os valores foram plotados no GRÁF.10 que evidencia que as médias dos valores de hemoglobina encontradas nesses três diferentes momentos da internação estiveram sempre mais baixas no grupo que recebeu TIU em relação ao grupo de RN que não foram transfundidos durante a gestação. Somente em amostra colhida previamente à alta hospitalar não houve diferença entre as concentrações de hemoglobina dos dois grupos (Hg 12,5, Hg 12,4, $p=0,907$, TIU e não-TIU respectivamente).

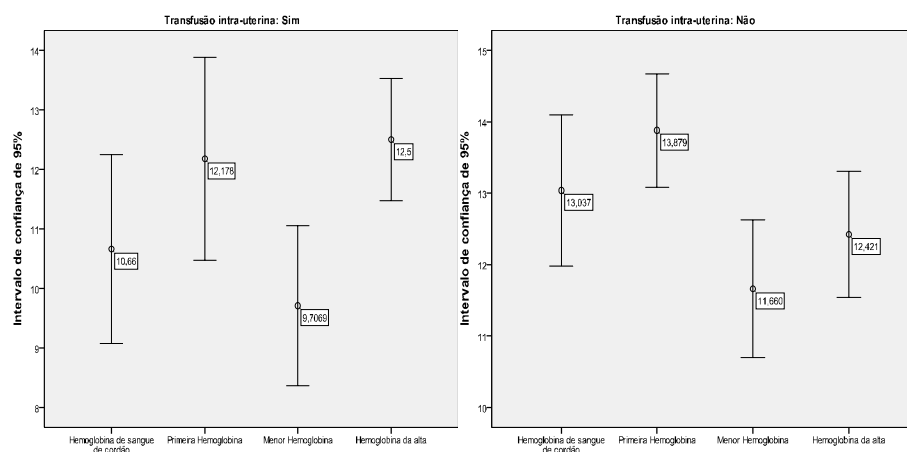


GRÁFICO 10 - Representação das médias e intervalos de confiança dos valores de hemoglobina em diferentes momentos do acompanhamento dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina

Nota: teste t- student. Hemoglobina de sangue de cordão - $p = 0,01^*$; Primeira hemoglobina - $p = 0,043^*$; Menor hemoglobina - $p = 0,016^*$; Hemoglobina alta - $p = 0,907$

* diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

O grupo dos RN submetidos à TIU apresentou 3,3 vezes mais chance de nascer com valor da hemoglobina alterada, ou seja, valor inferior a 11 mg/dL, quando comparado ao grupo dos RN que não recebeu TIU ($p=0,002$ - TAB. 14).

TABELA 14

Avaliação das concentrações séricas de hemoglobina e bilirrubina dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, segundo exposição à TIU, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011

Resultados laboratoriais	n	Fator de exposição		p-valor	OR
		TIU (n = 31)	não-TIU (n = 44)		
Hemoglobina alterada < 11 mg/dL ¹	63	12 (48%)	6 (15,8%)	0,002*	3,3
Bilirrubina alterada \geq 4,5 mg/dL ¹	59	13 (46,4%)	11 (26,8%)	0,093	..

Nota : TIU – transfusão intrauterina

¹ - Números absolutos (%)

* diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Em relação aos resultados da bilirrubina em diferentes momentos da internação dos RN, também plotados no GRAF.11, observa-se que há diferença entre o grupo TIU e o grupo não-TIU apenas no que se refere aos resultados dos valores medianos da BT colhida em amostra de sangue de cordão umbilical, sendo que grupo TIU apresenta a mediana do valor da BT superior (BT=4,1, BT=2,6 $p < 0,007$, TIU e não-TIU respectivamente). Entretanto, quando se compara a proporção de valores considerados alterados (BT \geq 4,5 mg/dL), entre os grupos TIU e não-TIU, não se encontrou diferença entre eles ($p=0,093$ - TAB. 14).

Nos demais momentos de coleta para avaliar a bilirrubina (primeira avaliação e alta hospitalar) e quando se compara o resultado da BT em seu pico durante a internação, os valores medianos da BT são semelhantes nos dois grupos (Primeira avaliação: BT= 7,8; BT= 6,4; $p= 0,241$; TIU e não-TIU respectivamente. Alta hospitalar : BT= 8,9; BT= 10,5, $p = 0,052$, TIU e não-TIU respectivamente. Maior valor atingido durante internação: BT= 14,7; BT= 15, $p = 0,879$, TIU e não-TIU respectivamente- GRAF.11).

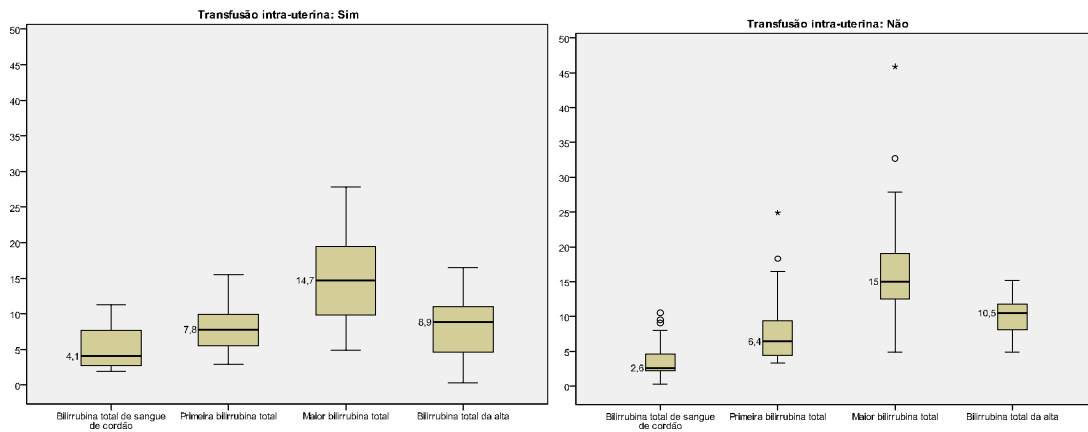


GRÁFICO 11 - Representação das medianas e intervalos interquartis dos valores de bilirrubina total em diferentes momentos da evolução dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos à transfusão intrauterina

Nota: Teste de Mann-Whitney: BT de sangue de cordão - $p = 0,007^*$; Primeira BT - $p = 0,241$; Maior BT - $p = 0,879$; BT da alta - $p = 0,052$

* diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Tratamento da DHPN e evolução clínica dos RN

Com relação à avaliação e comparação do tratamento necessário para o controle da DHPN, como pode ser observado na TAB. 15, tanto a realização de FT ($p=0,084$) e o tempo de permanência sob a FT ($p=0,075$), quanto à realização de EXT ($p=0,16$) foi encontrada a mesma magnitude entre os RN do grupo TIU comparado aos RN do grupo não-TIU. A única variável que apresentou diferença entre eles foi a média do número de EXT realizadas, que, no grupo TIU, se mostrou superior ($p=0,046$).

TABELA 15

Avaliação do tratamento realizado nos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011, submetidos e não submetidos à transfusão intrauterina

Tratamento da DHPN	n	Fator de exposição		p-valor	OR
		TIU n = 31	não-TIU n = 44		
Realização de fototerapia ¹	71	31 (100%)	40 (90,9%)	0,084	..
Tempo de permanência sob fototerapia (em horas) ^a	67	120 (72-168)	144 (93-210)	0,075	..
Realização de exsanguineotransusão ¹	75	17 (54,8%)	17 (38,6%)	0,16	..
Número de Exsanguineotransfusões ^o	34	2 ±1,2	1,3 ± 0,7	0,046*	...

Nota : DHPN – doença hemolítica perinatal, TIU – transfusão intrauterina

^a - Mediana (intervalo interquartil)

^o - Média ± desvio padrão

¹ - Números absolutos (%)

* diferença estatisticamente significativa (p < 0,05)

O grupo de RN expostos à TIU e o grupo de RN não expostos à TIU foi comparado e analisado quanto ao desfecho neonatal, as comorbidades apresentadas e outros tratamentos necessários, como demonstrado na TAB. 16. A sepse esteve mais frequentemente presente no grupo TIU, sendo detectada 3,1 vezes mais chance de apresentá-la que o grupo não-TIU (p=0,012, TAB.16). O desconforto respiratório e a necessidade de suporte ventilatório nos RN também estiveram associados à realização de TIU antenatal (p=0,02, p=0,009, respectivamente, TAB.16). A chance de apresentar desconforto respiratório nos RN previamente transfundidos foi de 1,8 vezes a mais do que dos RN que não foram expostos ao procedimento transfusional antenatal. Quanto à chance de necessitar de ventilação mecânica, os RN do grupo TIU apresentaram 3,7 vezes mais chance quando comparados ao grupo não-TIU (TAB. 16). Em relação à ocorrência de hemorragia intraventricular, houve também associação entre a TIU prévia e a sua ocorrência, com 7,3 vezes a chance do grupo não-TIU (p=0,037). A TIU também esteve associada à necessidade de permanência em unidade de terapia intensiva (UNCP), com 30% maior a necessidade para o grupo TIU que para o grupo

não-TIU (p=0,021). Os dois grupos não se diferenciaram quanto à presença de NEC, dias totais de internação e óbito (p=1, p=0,61 e p=0,3, respectivamente – TAB.16).

TABELA 16

Avaliação de comorbidades, intervenções e mortalidade nos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh, submetidos e não submetidos a transfusão intrauterina, acompanhados pelo serviço de neonatologia do HC/UFMG no período de 2005 – 2011

Comorbidades e tratamentos	n	Fator de exposição		p-valor	OR
		TIU n = 31	não-TIU n = 44		
Sepse ¹	75	11 (35,5%)	5 (11,4%)	0,012*	3,12
Desconforto respiratório precoce ¹	75	19 (61,3%)	15 (34,1%)	0,02*	1,8
NEC ¹	74	0 (0%)	1 (2,3%)	1	..
Hemorragia intraventricular ¹	74	5 (16,7%)	1 (2,3%)	0,037 *	7,3
Suporte para PA ¹	74	6 (20%)	4 (9,1%)	0,29	..
Suporte respiratório (VM) ¹	74	10 (33,3%)	4 (9,1%)	0,009*	3,7
Necessidade CTI ¹	74	28 (90,3%)	29 (67,4%)	0,021*	1,34
Dias internação hospitalar ^a	70	13 (8-11)	9 (7-11)	0,61	..
Óbito ¹	75	3 (9,7%)	1 (2,3%)	0,3	..

Nota : TIU – transfusão intrauterina; VM – ventilação mecânica; PA – pressão arterial; NEC- enterocolite necrosante

¹ - Números absolutos (%)

^a - Mediana (intervalo interquartil)

* diferença estatisticamente significativa (p < 0,05)

6. Discussão

Poucos estudos na literatura e no Brasil avaliam a incidência da DHPN por aloimunização Rh e a evolução clínica em médio e longo prazos dos RN acometidos. Os relatos publicados, no geral, têm focado na atenção materna e fetal oferecida na vigência da aloimunização. Mesmo em se tratando de uma doença relativamente rara entre recém-nascidos, a DHPN tem consequências graves, podendo levar à morte ou sobrevivência com sequelas. Além disso, é uma doença que poderia ser evitada, em sua maior parte o que torna ainda relevante estudos como este.

Sabe-se, segundo dados do Ministério da Saúde (2010), que, no Brasil, a aloimunização esteve presente em cinco de cada 1000 gestantes ⁽³⁾ e que 7% das gestações apresentarão incompatibilidade materno-fetal pelo sistema Rh, dado relatado em população específica da cidade de São Paulo ⁽⁵⁰⁾. Segundo informações do Ministério da Saúde, por meio dos dados disponíveis no Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), em 2010, foram notificadas 2515 internações em menores de um ano por doença hemolítica do feto e do recém-nascido ⁽³⁾. Sua real incidência no Brasil, entretanto é ainda subestimada, o que foi visto em estudo realizado no Estado do Rio de Janeiro por Lobato *et al.*, (2008), que demonstrou que os sistemas de notificação não foram capazes de registrar mais de um terço dos casos da DHPN ⁽¹³⁾. Dessa forma, apesar de ser doença pouco frequente, sua real incidência no Brasil não é de fato conhecida, assim como o seu impacto neonatal. A análise da morbimortalidade neonatal associada, quando não evitável, impacta no dimensionamento dos cuidados necessários para seu tratamento após o nascimento, ainda pouco estudados e subestimados.

A esse respeito, Osanan (2010) estudou os resultados do serviço de referência do Estado de Minas Gerais em assistência e pesquisa de gestantes aloimunizadas e seus conceitos, o CEMEFE-HC/UFMG, no que se refere à abordagem intrauterina e sua repercussão na sobrevida perinatal⁽²⁶⁾. A mortalidade neonatal precoce encontrada entre os RN que receberam TIU foi de 5,8% ⁽²⁶⁾ e esteve associada à prematuridade, às complicações transfusionais e ao déficit de hemoglobina aferido no último procedimento transfusional. Entretanto, não havia, ainda, nenhum estudo brasileiro que tivesse associado o tratamento fetal com a evolução clínica dos RN, ou mesmo analisado a evolução pós-natal de todos os RN com a DHPN por

aloimunização Rh. A morbidade neonatal associada à doença, assim como as comorbidades, as terapêuticas e intervenções necessárias durante o período pós-natal, do parto até a alta hospitalar, são desfechos igualmente relevantes para se determinar o impacto da conduta obstétrica no seguimento da aloimunização Rh. Assim sendo, estudar as características dos RN com DHPN e seu prognóstico imediato surgiu como uma necessidade deste serviço de referência. Esse estudo justificou-se, portanto, pela sua relevância clínica para obstetras e neonatologistas e pelo seu caráter pioneiro e inovador, tentando preencher uma lacuna científica importante nesta área do conhecimento, ampliando e fortalecendo a linha de pesquisa sobre aloimunização do CEMEFÉ-HC/UFMG e no Brasil.

Como todo estudo baseado em análise de registros clínicos, este, em parte, retrospectivo, os resultados obtidos devem ser analisados com uma visão crítica das limitações do método. Para realização desta investigação científica, de caráter observacional e descritivo, que abordou uma doença rara, foi escolhida a metodologia de seguimento de uma coorte com coleta de dados clínicos e laboratoriais, envolvendo um período de sete anos de experiência de um serviço universitário de medicina fetal. Esta opção justificou-se pela necessidade de obtenção de amostra suficiente de casos acompanhados. O estudo exigiu, portanto, abordagem de caráter misto: retrospectivo, de 2005 a 2009, na medida em que exposição e desfecho já haviam ocorrido no momento da coleta dos dados e, prospectivo, de 2010 a 2011, quando acompanharam-se as gestantes e seus fetos expostos a aloimunização e avaliaram-se os desfechos dos conceptos que desenvolveram doença hemolítica. Tal escolha metodológica permitiu o aprofundamento do conhecimento do problema e assegurou a validade dos dados obtidos nos dois percursos.

Tentando amenizar o impacto das mudanças no protocolo de assistência materno-fetal e neonatal, ao longo do tempo, como fator de confusão na análise de dados, o período de 2005 a 2011 foi escolhido, apesar do CEMEFÉ-HC/UFMG possuir registros desde 1999. Além disso, um estudo nessa magnitude só poderia ter sido realizado em serviço com estas características, possibilitando incluir grande número de gestantes, um total de 114, o que possibilitou, apesar das perdas e exclusões, ainda permanecermos com um número significativo de 75 RN com a DHPN comprovada ao nascimento.

Por outro lado, as exclusões foram muitas: 41 casos (36%). A mais frequente ocorreu pela ausência de incompatibilidade Rh materno-fetal, reconhecida somente após o nascimento, sendo então motivo de exclusão de 15% das gestantes aloimunizadas. Ressalta-se que esta informação de perda só poderia ser evidenciada com o seguimento pós-natal, o que é um resultado de extrema relevância para os profissionais de saúde que acompanham essa doença. Assim sendo, 15% das gestantes com aloimunização, na verdade, não necessitariam de seguir um protocolo de acompanhamento do pré-natal de alto risco tão rígido, uma vez que seus conceitos poderiam ter sido considerados sem risco de DHPN. Ao invés disto, poderiam ter feito um pré-natal padrão, com diminuição de sobrecarga emocional e dos riscos para a gestação, assim como com redução de impacto financeiro para as famílias e para o sistema de saúde. Com os avanços das pesquisas para a genotipagem do Rh fetal, a determinação da incompatibilidade Rh poderá ocorrer ainda durante a gestação, por técnica não invasiva de análise de DNA fetal livre no plasma materno ^(15, 51), reduzindo os impactos do diagnóstico tardio.

A segunda causa de exclusões deveu-se à mortalidade fetal, cuja taxa de 10,5% se mostrou compatível com estudo prévio do serviço, que encontrou 13% de óbito fetal para fetos transfundidos, possivelmente os mais graves ⁽²⁶⁾. Vale lembrar que possíveis comparações a respeito da mortalidade fetal entre transfundidos e não transfundidos não foi o enfoque do presente estudo, que optou, de forma complementar ao anterior, por estudar a evolução pós-natal dos sobreviventes.

Outra causa de exclusão que chama a atenção foi o abandono do pré-natal realizado no serviço de referência ou o nascimento em outro hospital. Por esse motivo, 7,9 % da amostra inicial foram perdidas, por interrupção de seguimento materno ou neonatal da coorte. Essas exclusões foram necessárias para minimizar possível viés de observação, visto não haver certeza de terem seguido o mesmo protocolo de acompanhamento gestacional ou neonatal em outro serviço.

Outra questão relevante, decorrente da coleta retrospectiva, é que ela se fez de forma laboriosa. Inicialmente a dificuldade se deu com a busca de prontuários nos arquivos do hospital, ainda em papel, que nem sempre puderam ser localizados, contabilizando, no presente estudo, uma perda de 2,6%. Além disso, a busca das informações nos prontuários foi

limitada porque, muitas vezes, os dados não foram registrados de forma completa, ou a letra era ilegível, o que prejudicou a obtenção das inúmeras variáveis propostas no estudo.

Por outro lado, como um ponto positivo da metodologia do estudo, destaca-se a criação de banco de dados eletrônico para o registro dos dados coletados, no qual as inúmeras variáveis podem agora ser inseridas *online* a partir de qualquer computador, com o uso do sistema Medquest⁽⁴⁹⁾. Essa base de dados continuará disponível para inserção das variáveis prospectivas dos pacientes, o que facilitará sua utilização para próximos estudos e reduzirá as desvantagens acima citadas.

Outra característica de destaque foi a abordagem tanto materna quanto neonatal, uma vez que o recrutamento da coorte se iniciou na primeira consulta de pré-natal, realizada no CEMEFE-HC/UFMG e o seguimento dos casos permaneceu até a alta hospitalar do neonato. Por isso, optou-se por caracterizar as gestações no capítulo 4: pacientes e métodos. O resultado propriamente dito foi o desfecho neonatal, este apresentado no capítulo 5: resultados descritivos e analíticos, em separado das características maternas. Optou-se por demarcar a alta hospitalar como ponto final do acompanhamento pós-natal, pois, infelizmente, o serviço de pediatria do HC/UFMG não possui ambulatório de seguimento específico para essa doença.

Antes de comentar os resultados pós-natais em si, algumas características maternas merecem ser discutidas, pois podem interferir nos resultados neonatais. A primeira delas é o atraso no encaminhamento das gestantes aloimunizadas ao serviço especializado de pré-natal de alto risco, preferencialmente de medicina fetal. O encaminhamento precoce para serviços de referência é importante para que não haja atraso no diagnóstico das condições fetais e retardo nas possíveis terapêuticas intrauterinas necessárias ao controle da anemia. No caso do estudo, a maioria expressiva das gestantes (80%) foi referenciada apenas na 2ª metade da gestação, com mediana de 27 semanas de idade gestacional (GRAF. 1), apesar do CEMEFE-HC/UFMG ser referência no município e no Estado de Minas Gerais para o atendimento às gestantes aloimunizadas. Algumas hipóteses possíveis para explicar o fato seriam o atraso no início do pré-natal ou no diagnóstico da condição materna de aloimunização. Entretanto, a primeira hipótese ficou enfraquecida com o nosso estudo, pois nossa amostra apresentou início do cuidado pré-natal com mediana de 11,5 semanas, sendo somente 12% a começar o pré-natal após 20 semanas. Por outro lado, a realização do exame de CI em mais da metade das

gestantes (56%) se deu somente após 20 semanas, com mediana de 22 semanas. A outra possível causa do atraso seria uma ineficiência no próprio sistema público de referência e contrarreferência, apesar de o Ministério da Saúde recomendar que isso se faça o mais precoce possível (3). Incoerentemente, a própria recomendação aos profissionais da atenção básica é de que seja realizado um teste de CI no início da gestação e outro somente após 20 semanas (52).

Pode-se considerar que este início de acompanhamento tardiamente pode ter influenciado nas elevadas taxas de mortalidade fetal encontradas (10,5%), assim como no expressivo número de fetos hidróticos ao nascimento (10,7% dos nascidos vivos com a DHPN). Isso aconteceu, provavelmente, pela impossibilidade de intervenções para controle da anemia fetal em tempo hábil, seja antes do óbito fetal, seja antes do nascimento. Como ocorreu em um dos casos acompanhados, cuja mãe foi admitida com 34 semanas no serviço e o RN nasceu hidrótico, por não ter sido mais possível realizar TIU. A demora no referenciamento não parece ocorrer apenas no Estado de Minas Gerais, os dados são corroborados por estudo de Sá (2006), que encontrou 47% das gestantes referenciadas apenas a partir do terceiro trimestre, em serviço de referência do Estado do Rio de Janeiro ⁽¹⁶⁾.

A segunda característica importante das gestações seguidas também envolve a política de saúde pública brasileira, pois se trata de falhas no emprego correto da profilaxia. A maioria das gestantes seguidas foram ainda aloimunizadas pela ausência de profilaxia pós-parto (50,7%) e o aloanticorpo mais frequente envolvido foi ainda o anti-D (98,5%). Apesar disto, a taxa de ausência de profilaxia pós-parto parece estar reduzindo, pois, como aponta estudo anterior realizado no CEMEFÉ-HC/UFMG, representava 72,3% das causas de aloimunização, até 2005 ⁽⁵³⁾. Isso pode ser explicado pelas medidas mais rígidas para o controle da administração da imunoglobulina e pela ampliação das indicações de seu uso. Conforme manual do Ministério da Saúde (2010), as indicações de seu emprego são: após procedimentos invasivos em toda gestante Rh negativa não sensibilizada (amniocentese, cordocentese, biópsia de vilo corial); após aborto, gravidez ectópica ou mola hidatiforme; após o parto de mães com CI negativo e recém-nascidos Rh positivo; entre a 28^a e a 34^a semana de gestação de todas as mulheres com CI negativo e com parceiros Rh positivos; após sangramento obstétrico (placenta prévia, por exemplo) com risco de hemorragia feto-materna significativa (3). Entretanto, na prática, sabe-se que seu alto custo, o uso restrito ao ambiente hospitalar, a não identificação de muitas dessas situações de risco de sensibilização e o não

rigor no cumprimento das normas do Ministério da Saúde restringem o uso da profilaxia anti-D. Esse contexto contribui para a manutenção dos elevados índices de DHPN evitáveis, por Rh (D).

Outro fato interessante, observado na caracterização da coorte e que merece discussão, está relacionado à evolução das titulações do teste de CI na gestante, por ser assunto controverso na literatura. Alguns autores acreditam haver relação entre a especificidade dos anticorpos, o valor inicial do título, a evolução desse título e o tempo de gravidez com o acometimento hemolítico fetal ⁽⁷⁾, enquanto outros não acreditam que a titulação dos anticorpos, demonstrada pelo valor do CI, seja preditor da gravidade fetal.

Vimos que nos dois grupos de gestantes, daquelas cujo feto evoluiu com anemia moderada a severa e que necessitou de TIU e das que o feto não necessitou de TIU, não houve diferença na titulação do primeiro teste de CI, ou seja, a titulação inicial do CI parece mesmo não estar associada à gravidade do processo hemolítico fetal. As titulações do teste de CI apresentaram aumento importante entre o teste inicial para o teste final, em ambos os grupos de estudo, o que, provavelmente, está relacionado ao processo hemolítico em si, com ou sem TIU. Entretanto, ao final da gestação, as maiores titulações foram encontradas no grupo que foi submetido à TIU, ficando difícil explicar se esse aumento ocorreu pelo fato do procedimento em si ou associado a um processo de hemólise mais grave, por aloanticorpos em títulos mais elevados ou mais hemolíticos. Porém, tal observação levanta a possibilidade de que estudos específicos serão necessários para esclarecer melhor essa questão.

Ainda caracterizando as condições antenatais, em relação às diferenças encontradas nos valores da última propedêutica fetal não invasiva da anemia entre grupos de fetos transfundidos ou não, apenas o ICF foi mais frequentemente alterado no primeiro grupo (67,9%). Tal achado pode refletir pelo menos duas hipóteses: a primeira diz respeito à gravidade da anemia dos fetos do grupo TIU, apesar das transfusões recebidas, e a segunda diz respeito à sensibilidade dos testes empregados, o ICF e o PVS-ACM. Conforme demonstrado em estudo prévio por Cabral *et al.* (2010), o ICF é um índice anatômico e, mesmo após a TIU, ele mantém suas características na presença de anemia grave, com sensibilidade em torno de 87,2 % nos fetos não transfundidos e 88% nos transfundidos ⁽²⁵⁾. Após a primeira TIU, o ICF parece ser muito sensível para predizer se o feto voltará a ficar anêmico grave ⁽²⁵⁾. Em relação à velocidade de fluxo da artéria cerebral média, apenas 11,9%

foram considerados alterados no total dos fetos e não houve diferença entre a proporção de alteração entre os grupos TIU e não-TIU ($p=0,14$). O achado também vai ao encontro do estudo anterior citado, realizado no CEMEFE- HC/UFMG, que demonstrou que a sensibilidade do PVS-ACM parece não ser adequada quando o feto é submetido à TIU, pois a infusão de hemácias tipo adulto alteraria a viscosidade do sangue, reduzindo sua acurácia, mas mantendo seu alto poder específico ⁽²⁵⁾.

Finalizando a discussão dos procedimentos antenatais, verificou-se que o emprego do protocolo de indicação do uso do corticóide materno foi seguido, nas interrupções abaixo de 36 semanas, sendo sua administração realmente realizada em 85,7% de todas as gestantes que tinham indicação. O grupo dos fetos que recebeu TIU foi o que apresentou a menor proporção do uso do corticóide (77,8%), provavelmente por ter apresentado alguma interrupção não programada, na urgência, não havendo tempo hábil para sua realização.

Em relação à análise dos resultados propriamente ditos, no enfoque pretendido, que foi de comparar a evolução dos RN expostos ainda no período fetal à TIU à dos que não foram submetidos ao procedimento transfusional, pode-se afirmar que foi fundamental para explicitar claramente as diferenças da evolução neonatal desses dois grupos. Tal escolha teve o objetivo de associá-las à gravidade antenatal da doença, marcada pela necessidade da TIU, servindo como uma orientação para adequar a assistência neonatal por nível de complexidade. A amostra contou, portanto, com 31 fetos transfundidos (41,3%) e 44 fetos não transfundidos (58,7%). Estudo semelhante foi realizado por De Boer *et al.*, na Holanda, em 2008 ⁽³²⁾ e por Gopalakichenane *et al.* ⁽⁵⁴⁾ também em 2008, na França, ressaltando a importância do tratamento tanto intrauterino como pós-natal no prognóstico neonatal. Outros estudos como o realizado por Weisz *et al.* (2009), em Israel ⁽²⁹⁾, por McGlone *et al.* (2011), na Holanda ⁽⁹⁾, e o estudo LOTUS, de 2011 ⁽¹⁴⁾, focaram-se apenas na evolução dos fetos transfundidos, tendo abordado também suas sequelas em longo prazo.

Sabe-se que a TIU é ainda o único tratamento para a correção da anemia fetal, pois permite correção eficaz e direta da concentração de hemoglobina, melhorando de forma significativa o prognóstico fetal. Sabe-se, ainda, que o avanço no tratamento intrauterino muda o perfil dos fetos, controla a anemia fetal grave, faz com que não desenvolvam ou até mesmo melhorem da hidropisia, e que sobrevivam ao período gestacional ⁽⁴⁾⁽¹⁷⁾. Os resultados encontrados foram corroborados pelos estudos acima citados, pois mostrou resultados eficazes na reversão dos

quadros de anemia grave associados à hidropisia, com redução de 66,6% dos fetos que se mostraram hidróticos durante a gestação e não mais nasceram com essa condição (FIG.6).

Da mesma forma, um achado extremamente relevante foi de que os fetos anêmicos moderados a graves tratados com TIU apresentaram condições de nascimento muito semelhantes às dos fetos com anemia leve, que não necessitaram de TIU (TAB 11). Se não houvesse a abordagem intra-útero, as condições de nascimento poderiam ter sido muito piores, os exames laboratoriais mais alterados, assim como a presença de hidropisia seria, provavelmente, superior. Essa análise justifica todo esforço da equipe de obstetras e neonatologistas que, utilizando adequadamente e aprimorando seus protocolos, conseguiram obter resultados neonatais comparáveis, sob muitos aspectos, entre fetos gravemente anêmicos ou não.

Em meio a essa questão, pergunta-se como a TIU influenciaria de modo significativo o desfecho clínico pós-natal dos RN, seus reflexos nas condições de nascimento, nos resultados laboratoriais apresentados, na demanda por terapêutica pós-natal, na permanência em terapia intensiva e nas comorbidades. Tais pontos serão analisados a seguir.

Os RN com DHPN, em geral, nasceram bem, com Apgar de primeiro minuto alterado em somente 20%, sendo o grupo que recebeu TIU com maior número de RN deprimidos ao nascer (32,3%), mas após os passos da reanimação neonatal, houve melhora significativa, o que foi visto pelo Apgar de 5º minuto normal em quase a totalidade dos RN (96%). O estudo mostra que a maioria dos RN (54,7%) necessitou de reanimação em sala de parto, mas é importante salientar que, na realidade, foi necessário apenas o uso de oxigenioterapia, pois, à época do estudo, esta intervenção ainda era usada nos casos de cianose central nos primeiros minutos de vida ⁽⁴⁵⁾. Se usado o protocolo de reanimação atual, em vigor a partir de 2011 ^(55, 56), provavelmente o número de RN que necessitariam de reanimação seria inferior, ocorrendo em apenas 32 % dos RN.

Em relação à idade gestacional de nascimento, constatou-se que os recém-nascidos, em geral, foram, em sua maioria, prematuros. Entretanto no grupo exposto à TIU, a prematuridade esteve mais presente (84,1%), sendo a faixa de prematuros limítrofes a mais encontrada. Isso era esperado e reflete, além da gravidade da doença, o próprio protocolo do serviço. Há mais de uma década, propõe-se, neste hospital, a interrupção da gravidez com 34 semanas para os

fetos transfundidos, por acreditar que os riscos de realização de TIU após essa data ou os riscos de manter um feto sob hipóxia, com possível quadro de descompensação da anemia, sejam superiores aos riscos da prematuridade. Os RN que nasceram com idade gestacional inferior a 34 semanas, no grupo transfundido, podem ter tido como causa da prematuridade, por um lado, as complicações dos procedimentos transfusionais como trabalho de parto prematuro, amniorrexe prematura, corioamnionite, conforme descrito por Osanan (2010) ⁽²⁶⁾. O autor encontrou, em seu estudo, 3% dessas complicações nos fetos transfundidos. Por outro lado, não se pode negligenciar como causa de prematuridade a própria DHPN, nos quadros de anemia grave não controlada. Entretanto, no grupo de RN que não recebeu TIU, a maioria dos RN nasceu a termo (62,8%), o que também está de acordo com o protocolo do serviço, visto não haver necessidade de interrupção antes do termo se a anemia não for grave.

Esses achados são compatíveis com os estudos de Mc Glone *et al.* (2011) ⁽⁹⁾, que encontraram a idade de 35 semanas como mediana de nascimento no grupo TIU não complicado e de 31 semanas no grupo TIU que apresentou complicações do procedimento transfusional. Outro estudo também compatível foi o de Weisz *et al.* (2009) ⁽²⁹⁾, que encontrou 34-35 semanas como mediana de idade gestacional. Ambos avaliaram apenas os RN submetidos à TIU. Em outro estudo, de De Boer *et al.* (2008) ⁽³²⁾, foram avaliados RN submetidos e não à TIU, tal como o presente, mas que apresentou protocolo de interrupção da gestação menos rigoroso, sendo as transfusões realizadas até a idade de 35 semanas. Isto fez com que em ambos os grupos a idade gestacional de nascimento fosse a termo (mediana de 37 e 38 semanas, no grupo TIU e não TIU respectivamente) ⁽³²⁾.

Chama a atenção o fato de que a maioria dos conceptos nasceu com peso superior a 2500g (61,3%). Analisando-os por grupo, foi observado maior frequência de baixo peso no grupo TIU, 58,1 % versus 25% (p=0,04) no grupo não-TIU (TAB. 11 e TAB. 13), o que pode estar relacionado ao fato do primeiro grupo ter maior número de prematuros. Em relação ao peso versus a idade gestacional, conforme GRAF. 9, o peso acima a 2500g pode ter sido influenciado pela presença de hidropisia ao nascer. Entretanto, no grupo que não recebeu TIU, havia apenas um hidrópico ao nascimento e a grande maioria apresentou peso normal ao nascer, provavelmente associado à adequada idade gestacional. Já no grupo TIU, como houve mais casos de hidropisia confirmada ao nascer, o grande número de RN com peso acima de 2500g pode ter refletido a hidropisia, ao invés de estar relacionado ao crescimento fetal esperado. Entretanto, este estudo fica limitado a estas hipóteses, pois não houve classificação

dos RN quanto ao peso esperado para idade gestacional. A maioria de hidróticos ao nascer no grupo TIU se justifica pela presença de anemia grave a moderada e o referenciamento tardio das gestantes, mas deve-se atentar para o fato de que houve redução em 66,6% dos fetos hidróticos durante a gestação para o nascimento, comprovando a indicação e eficácia da TIU nesse grupo.

Quanto aos exames laboratoriais realizados nos RN é importante comentar as limitações e resultados do estudo. Os RN, em geral, se mostraram mais anêmicos nos resultados do exame de hemoglobina colhida em amostra de sangue de cordão quando comparados aos resultados encontrados na sua primeira avaliação da hemoglobina sérica. É provável que, como alguns RN foram submetidos a EXT ou transfusão logo após os resultados dos exames de cordão, a primeira avaliação sérica refletiu o resultado do tratamento. Essa diferença de valores ocorreu principalmente no grupo TIU, para cujos RN, pelo fato de estarem mais anêmicos ao nascimento, foram exatamente os que passaram mais precocemente pelos procedimentos terapêuticos. Chama a atenção, também, o fato do valor da concentração da hemoglobina nos diversos momentos ao longo da internação permanecer sempre inferior no grupo TIU (GRAF.10). Isso aponta para o fato de que seus processos hemolíticos são mais severos. Assim, apesar da TIU deixá-los com hemoglobina média após o procedimento de $12,8 \pm 3,1$ mg/dL, o processo hemolítico contínuo fez com que, ao nascimento, a hemoglobina já tivesse caído para a média de $10,7 \pm 2,8$ mg/dL. Logo, mais uma vez, verifica-se que o tratamento, ainda durante a gestação, foi extremamente necessário para estabilizá-los e permitir que nascessem em melhores condições. O processo hemolítico sendo contínuo, pode durar meses e portanto, esse grupo, por apresentar anticorpos já sabidamente mais hemolíticos, vão continuar apresentando valores inferiores de hemoglobina ao longo do tempo. Infelizmente, não se pode avaliar por quanto tempo a anemia se manteve após a alta, pela ausência de seguimento desses pacientes.

Quanto aos poucos resultados de contagem de reticulócitos ao nascimento, vale ressaltar que esse exame não é realizado pelo laboratório do HC/UFMG no período noturno e aos finais de semana, o que explica a falta de dados. Porém, a avaliação de seus resultados ao nascer seria de extrema importância por refletir a recuperação medular frente ao processo de hemólise. É relatado na literatura⁽²⁰⁾ que os RN submetidos à TIU têm a medula suprimida pelas múltiplas transfusões, mas isso não pode ser aqui analisado, haja vista a limitação do próprio estudo.

Em relação ao processo de produção, conjugação e excreção da bilirrubina, observou-se que muitos RN (35%) já nasceram com esses níveis elevados. Acredita-se que seria um reflexo do término da ação placentária para a depuração dos metabólitos da degradação da hemoglobina. Após o nascimento, a manutenção da produção desses metabólitos, com a conseqüente sobrecarga hepática leva então a um rápido incremento nos valores da bilirrubina sérica^(37, 38). Ao nascer, os valores da bilirrubina estavam mais elevados no grupo que recebeu TIU, assim como se justificou a hemoglobina mais baixa pela presença de processo intenso de hemólise. Nesse caso, também este seria o principal responsável por essas diferenças em relação ao grupo não-TIU (GRAF. 11). Entretanto, ao longo do seguimento não houve diferenças importantes entre os dois grupos, provavelmente pela agressiva terapêutica pós-natal instituída.

Outro dado relevante da evolução pós-natal foi o achado de que 20% dos RN foram acometidos por níveis considerados de alto risco para o desenvolvimento de sequelas neurológicas como surdez e Kernicterus, apesar da terapêutica precoce utilizada para o controle da hiperbilirrubinemia⁽³¹⁾. Entretanto, não pudemos avaliar a incidência dessas sequelas em longo prazo, pela ausência de seguimento pós alta hospitalar desses pacientes, como dito anteriormente. Mais uma vez, fica claro a importância de se estender o seguimento em médio e longo prazo destas crianças, para que as sequelas da DHPN no seu futuro sejam avaliadas.

De forma global, analisando-se os resultados laboratoriais imediatos apresentados pelos RN, vimos que as TIU podem ser consideradas eficazes no controle da anemia fetal moderada e grave. As intervenções intrauterinas, fazendo com que os fetos tratados pudessem controlar a anemia e prolongando o período gestacional, permitiram o nascimento em boas condições, o que, aliado ao cuidado neonatal de excelência, permitiu uma evolução bem próxima aos fetos com anemia leve, que não necessitaram de TIU. Tais práticas terapêuticas neonatais utilizadas no HC/UFMG incluíram uso da FT com luz halógena dicróica, Bilispot®, e a realização de EXT, que serão analisadas a seguir.

Houve elevada frequência no emprego da FT, em que quase 100% dos casos sofreram esta intervenção, não havendo diferenças entre o grupo de neonatos submetidos ou não à TIU (TAB.14). Também não houve diferença no tempo de permanência sob a FT (120h *versus* 144h, $p=0,075$, respectivamente). O achado surpreendeu, pois esperávamos encontrar menor

tempo de uso da FT no grupo exposto à TIU, pelo fato da retirada de sangue fetal incompatível reduzir a princípio o processo hemolítico. Do mesmo modo, esperava-se que o maior número de EXT por RN realizadas nesse grupo deveria ter reduzido a necessidade da FT adjuvante. No entanto, assim como a pior hemoglobina ao nascer e ao longo do acompanhamento do grupo TIU, isso não ocorreu. Parece que o processo hemolítico, nesse grupo, continuou intenso, o que refletiu na manutenção da produção de bilirrubina. Nossos achados não foram semelhantes aos da literatura, pois De Boer *et al.* (2008) encontrou menor tempo de FT no grupo TIU em relação ao grupo não-TIU: 91h e 122h, $p=0,01$ ⁽³²⁾. Comparativamente, pode-se notar que o tempo, em ambos os grupos de estudo, foram inferiores aos encontrados no presente estudo. Uma hipótese possível seria de que essas diferenças refletem a diferença de gravidade dos casos. Os neonatos prematuros foram mais frequentes no presente estudo, enquanto somente os RN acima de 36 semanas foram analisados no outro. Além disso, são diferentes quanto ao tipo de FT utilizada, De Boer *et al.* (2008) incluíram, além da luz branca tradicional, uso do aparelho biliblanket, com luz azul, o que fez aumentar a intensidade da FT utilizada, contribuindo, provavelmente, para a redução do tempo sob a FT ⁽³²⁾. Em serviço brasileiro, no Instituto Fernandes Figueira, em que a FT tradicional foi utilizada até 1999, a mediana de tempo de uso foi de 134 horas, semelhante ao encontrado no presente estudo, na amostra geral ⁽¹⁶⁾. Após 2000, passaram a fazer uso da FT intensiva, entretanto não houve redução do tempo de permanência sob a FT. Segundo os autores da pesquisa, a necessidade aumentada de FT estava associada à redução do número de EXT realizadas e ao uso concomitante da Imunoglobulina Humana para o tratamento dos pacientes ⁽¹⁶⁾.

A EXT foi utilizada em 45,3% dos RN seguidos, sendo que, em 97,8% dos casos, foi concomitante à FT. Houve um único paciente a receber tratamento exclusivo com EXT, visto a presença exclusiva de anemia ao nascimento. Sá (2006) encontrou realização de EXT em 66 % dos RN ⁽¹⁶⁾. Os relatos encontrados na literatura atual divergem quanto a proporção de RN com DHPN que necessitam de EXT, variando de 20% a mais de 70% ^(4, 29, 32). A justificativa para essa variabilidade deve-se ao uso de protocolos diferentes para indicação da EXT, em cada serviço. Os estudos anteriores a 2005 usavam protocolos de indicação de EXT menos rígidos ao nascimento, ou seja, a intervenção era realizada mais precocemente (logo após o nascimento) e indicada com níveis mais baixos de bilirrubina (BT 3,5 a 4,5mg/dL). Pelos altos níveis de morbimortalidade do procedimento, em 2004, a AAP ⁽³¹⁾, recomendou protocolo com critérios mais rígidos para sua realização. Com isso, o percentual de realização

da EXT reduziu para, em média, 20% nos serviços que passaram a utilizar esse protocolo ⁽⁴⁾. É importante destacar que no período do estudo, o serviço de neonatologia do HC/UFMG manteve as indicações de realização de EXT precoce, não seguindo, para as primeiras horas de vida, o protocolo da AAP 2004 ⁽³¹⁾.

Já no estudo de Sá (2006), com casuística avaliada após 2000, além da FT foi utilizada também a Imunoglobulina Humana, com queda da realização de EXT de 66% para um percentual de 35% ⁽¹⁶⁾. Poderíamos pensar que nossas elevadas taxas de procedimentos de EXT são devidas ao fato de além do uso de protocolo menos rígido, não fazermos uso de terapias adjuvantes, como o uso da Imunoglobulina Humana e de FT intensiva. Entretanto, a literatura ainda é controversa quanto ao uso rotineiro da Imunoglobulina. Embora a AAP 2004 ⁽³¹⁾ recomende seu emprego, a revisão Cochrane 2002 ⁽³⁴⁾ não o recomenda rotineiramente, como encontrado em ensaio clínico randomizado realizado por Smits-Wintjens *et al.* (2011), com uso de placebo *versus* imunoglobulina para o tratamento da hiperbilirrubinemia na DHPN, que não evidenciou sua eficácia na redução da necessidade de EXT ⁽³⁵⁾.

Não houve diferença importante entre os grupos TIU e não-TIU quanto à proporção de realização de EXT, o que também foi encontrado por De Boer *et al.* (2008) ⁽³²⁾. Contrariamente, assim como a FT, esperava-se encontrar menor necessidade de EXT no grupo TIU. Entretanto, apesar da TIU, os anticorpos permaneceram com alto poder hemolítico, o que levou a igual proporção de EXT entre os dois grupos e a uma média maior de procedimentos por RN no grupo TIU, de $2\pm 1,2$ *versus* $1,3\pm 0,7$, $p=0,046$ (TAB.15).

Quanto aos demais parâmetros da evolução pós-natal estudados, a morbidade pós-natal mais presente no grupo que recebeu TIU foi pela presença de desconforto respiratório, sepse e hemorragia intraventricular, explicadas, provavelmente, pelo maior número de prematuros e RN com baixo peso nesse grupo (TAB.16). Sabemos que a prematuridade está associada ao surgimento de doenças, dentre elas a doença da membrana hialina, levando ao desconforto respiratório e à necessidade de suporte respiratório ^(37, 38). A prematuridade também leva ao desenvolvimento de sepse neonatal, pelo quadro de imunossupressão e exposição a fatores invasivos ^(37, 46), assim como à NEC ⁽⁵⁷⁾, à hemorragia intraventricular ⁽⁴⁸⁾, à retinopatia da prematuridade, dentre outros. ^(37, 38). Portanto, fica difícil saber o quanto a maior incidência no grupo TIU dessas comorbidades se deve à prematuridade ou aos já citados fatores de risco.

A quase maioria dos RN apresentou desconforto respiratório (45,9%), sendo mais incidente no grupo de RN que recebeu procedimento transfusional (61,3%). Isso pode ser explicado tanto pelo menor uso de corticóide pelas gestantes desse grupo (22,2 % não o receberam), associado à anemia ao nascer (representada por hemoglobina inferior a 11 mg/dL), à acidose metabólica ao nascer (secundária à hipóxia crônica e más condições de nascimento) que resulta em esforço respiratório na tentativa de compensação, quanto à prematuridade, que leva à doença da membrana hialina, ambos presentes em maior número no grupo TIU. Em relação à sepse, acredita-se estar relacionada à prematuridade do grupo TIU, mas não se pode negligenciar que o próprio procedimento invasivo de transfusão intrauterina pode ser fator de risco para a sepse neonatal, assim como o maior número médio de EXT realizadas nesse grupo. Além disso, é importante destacar que o diagnóstico de sepse foi, provavelmente, clínico, pela gravidade dos RN e pela dificuldade em interpretar os exames laboratoriais, que poderão estar alterados na vigência dos procedimentos anteriores.

Outro mecanismo capaz de explicar a gravidade da evolução encontrada é que a anemia severa pode induzir a hipotensão e os procedimentos invasivos podem acarretar instabilidades que levam à alteração no fluxo cerebral, e, conseqüentemente, à hemorragia intraventricular, mais encontrada no grupo TIU ⁽⁵⁸⁾. Essa pode ser responsável por sequelas em longo prazo, com ADNPM nos pacientes. Infelizmente, essa posterior avaliação não pode ser realizada, tendo em vista a inexistência de ambulatório de seguimento.

Em contrapartida, o grupo TIU não apresentou diferença quanto à incidência de NEC, visto somente em um caso, assim já constatado por outros autores Weisz *et al.* (2009) e Rao *et al.* (2004), corroborando a hipótese de que a TIU não predispõe à NEC.

Conseqüentemente à presença das comorbidades, da necessidade de terapêutica específica e de um número maior de procedimentos de EXT, os RN submetidos à TIU necessitaram de maior tempo de permanência em terapia intensiva, quando comparados aos não-TIU (TAB.16). Entretanto, o tempo de permanência geral no hospital se assemelhou nos dois grupos, contrariamente à maior presença dos fatores acima.

Para se avaliar melhor a terapêutica da DHPN será importante, futuramente, a realização de estudos multicêntricos, que acordem entre si protocolos semelhantes, envolvendo a utilização dos mesmos critérios de indicação da EXT, assim como melhor definição da indicação do uso

da Imunoglobulina Humana e da FT intensiva. Estudos do tipo ensaio clínico prospectivos são os mais adequados para se avaliar as melhores condutas frente aos cuidados com o RN com DHPN por aloimunização Rh, o que poderá subsidiar mudanças na condução clínica dos mesmos.

Nosso estudo realizou somente análise univariada, mas poderíamos ter realizado análise multivariada para tentarmos elucidar dentre a influência conjunta desses fatores, aqueles que mais contribuiriam para os desfechos encontrados, hierarquizando-se. Com isso, talvez se possa propor mudanças na condução pré-natal desses fetos, fazendo com que o grupo TIU se assemelhe, cada dia mais, ao grupo não-TIU.

A última análise quanto aos RN trata-se da mortalidade neonatal. Foram encontrados valores de 5,3% de mortalidade, número que vai ao encontro dos resultados de Osanan (2010), que foram de 5,8% de mortalidade neonatal precoce, mas que avaliou somente entre os que foram transfundidos. Verificou-se, também, no presente estudo (TAB.16) que não houve diferença entre os grupo TIU e não-TIU quanto a mortalidade neonatal. Isso se deve, provavelmente, ao exposto anteriormente: medidas terapêuticas pré e pós-natais agressivas igualam os RN em suas gravidades. A intervenção pós-natal rápida e eficaz pôde ser também constatada pelo controle dos quadros de anemia severa e melhora da hidropsia ao nascimento, fazendo com que 62,5 % dos RN que nasceram hidróticos sobrevivessem.

De maneira geral, ao se comparar a evolução neonatal entre os fetos que foram ou não submetidos à TIU, constata-se que, apesar da TIU retirar anticorpos e administrar sangue compatível, o processo hemolítico é tão intenso e contínuo no grupo previamente tratado com TIU que os RN apresentam-se em condições de nascimento piores, com os exames mais alterados e, conseqüentemente, necessitarão de medidas terapêuticas tão agressivas quanto o grupo não-TIU. Parece que a TIU e o tratamento pós-natal fazem com que os doentes (fetos levemente anêmicos e gravemente anêmicos), mesmo que tenham características diferentes ao nascer, se igualem em sua gravidade após o nascimento, demandando terapêuticas semelhantes para o tratamento da DHPN. No entanto, há demanda por tratamento diferenciado para as comorbidades oriundas provavelmente da prematuridade e do baixo peso e não da DHPN.

O que diferenciou os dois grupos foi, basicamente, a presença no grupo TIU de mais RN prematuros, com média de peso menor, que nasceram em piores condições (Apgar 1º minuto alterado), com maior proporção de hidrópicos, com hemoglobina de sangue de cordão mais baixa, além de média mais baixa de hemoglobina durante a internação e bilirrubina de sangue de cordão mais elevada. Todas essas condições são fatores determinantes da necessidade de terapia intensiva e que levam, também, ao maior número de comorbidades nesse grupo.

A DHPN pode ser a origem de vários problemas clínicos no período perinatal, além de ser uma doença com necessidades de intervenções precoces e intensivas para seu tratamento e de repercutir nos custos e no preparo do hospital e da equipe de saúde para assistir a um RN adequadamente. O objetivo de toda a abordagem é o de reduzir a mortalidade, as morbidades e minimizar as sequelas em longo prazo. Intervenções oportunas mudam o perfil clínico da doença, fazendo com que a gravidade do grupo TIU se assemelhe ao do grupo não-TIU ao nascimento, não alterando sua evolução pós-natal, no sentido de que todos os RN necessitarão das mesmas intervenções para controle da DHPN.

Os resultados desse estudo se aplicam a todos os obstetras, especialistas em medicina fetal, pediatras, neonatologistas e gestores de saúde. Aos obstetras, o estudo afirma a importância de um abrangente e adequado pré-natal, do pronto diagnóstico da condição materna de aloimunização e de encaminhamento correto e oportuno dessas gestantes a serviço de referência. Afirma, ainda, a importância de adequado diagnóstico das condições de risco que podem levar à sensibilização materna, o que exige prescrição de profilaxia anti- D quando necessário.

Aos especialistas em medicina fetal, o presente estudo afirma a importância da condução pré-natal dessas gestantes, com diagnóstico adequado da condição fetal e tratamento ainda intra-uterino quando necessário. O estudo reafirma a importância do adequado conhecimento por parte dos especialistas em medicina fetal no uso de todas as técnicas preditoras (ICF e PVS-ACM) e diagnósticas (cordocentese) da anemia fetal, assim como o conhecimento para realização do procedimento transfusional, reduzindo suas complicações e aumentando seus benefícios ao feto.

Os resultados do estudo são importantes para reafirmar que essas gestantes devem ser preparadas, ainda durante a gestação, para receber seu filho que, provavelmente, necessitará

de terapêutica após o nascimento e permanência mais prolongada no hospital. Além disso, deve ser encaminhada à maternidade que tenha estrutura de terapia intensiva para programar o nascimento do RN.

Aos pediatras e neonatologistas, o estudo reafirma a necessidade da pronta confirmação da DHPN e da instituição de intervenções agressivas para tratar tanto a doença quanto as comorbidades. A necessidade de preparo prévio da equipe para receber um RN com suspeita de DHPN começa desde a presença de protocolos revistos periodicamente, de estrutura adequada de terapia intensiva, de laboratório com qualidade e rapidez nos resultados, assim como acesso à tecnologia (aparelhos adequados para a FT) e conhecimento das técnicas para realização do procedimento de EXT. O estudo também demonstra aos pediatras a necessidade de acompanhamento em longo prazo desses pacientes, com abordagem tanto da anemia quanto das possíveis sequelas.

Aos gestores de saúde, o estudo reafirma a necessidade de preparo de toda a rede, desde o acolhimento da gestante, o referenciamento ao serviço especializado, a garantia de atendimento em tempo hábil nesse mesmo serviço, o encaminhamento adequado da gestante à maternidade de alto risco e que tenha tecnologia necessária para receber esse paciente específico, assim como a oferta de ambulatório de seguimento.

Esta análise também reafirma a necessidade de melhoria no registro das estatísticas relacionadas à DHPN, além de atenção nas políticas de melhoria da distribuição e administração da imunoglobulina anti D. Todas essas medidas são importantes para a correta prevenção da aloimunização e manejo de uma doença que um dia, espera-se, seja reduzida aos níveis mínimos, por ser evitável.

Pelo exposto, pode-se afirmar que existem, ainda, várias lacunas a ser preenchidas no estudo da doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh. Poderiam ser realizados mais estudos que abordassem o impacto das TIU além das 34 semanas (avaliando risco *versus* benefício), o melhor momento da interrupção destas gestações, os tratamentos pós natais adjuvantes ao tradicional (uso de Imunoglobulina humana específica, uso de FT intensiva) e o prognóstico em longo prazo destes recém nascidos. Essas pesquisas, idealmente, deveriam ser multicêntricas e com protocolos padronizados, a fim de eliminar os vieses, tão comuns nas

publicações da doença hemolítica perinatal, tais como o reduzido número de casos e mudanças de protocolo no acompanhamento das gestantes e do neonato.

7. Conclusões

1. Apesar de toda abordagem antenatal e pós-natal especializada, realizada em serviço de saúde de referência, a ocorrência de prematuridade, baixo peso e as complicações diretas ou indiretas da doença hemolítica por anticorpos contra o sistema Rh confirmam o neonato como de elevado risco de morbimortalidade. Terapêutica eficaz e agressiva para o controle de sua doença e comorbidades resultantes se faz necessária.
2. A evolução pós natal de RN submetidos a TIU foi mais grave em relação aos demais quanto à morbidade da própria doença hemolítica e do nascimento prematuro, mas se assemelha ao outro grupo quanto às necessidades de tratamento e mortalidade neonatal.

8. Referências

1. DATASUS [base de dados na internet] BRASIL: Ministério da Saúde. [Acesso em 2 abril 2012]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>.
2. Rezende J, Coslousky S. Experiência inicial com a Imunoglobulina Humana anti - Rh para prevenção da Doença Hemolítica Perinatal. *Rev Bras de Ginec.* 1972 (73):183.
3. Ministério da Saúde (Brasil), Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico.* 5 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010. p. 302.
4. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(4):265-71.
5. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol.* 1997 Feb;21(1):39-44.
6. Wirthner D, Hohlfeld P, Tissot JD. Perinatal hemolytic disease. Part 1: physiopathology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1998 Mar;27(2):135-43..
7. Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Management of feto-maternal red cell allo-immunizations. *Transfus Clin Biol.* 2011;18(2):269-76.
8. Illanes S, Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. *Prenat Diagn.* 2010 Jul;30(7):668-73.
9. McGlone L, Simpson JH, Scott-Lang C, Cameron AD, Brennand J. Short-term outcomes following intrauterine transfusion in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F69-70.
10. Urbaniak SJ. Noninvasive approaches to the management of RhD hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion.* 2008;48(1):2-5.
11. Moise KJ, Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2008 Jul;112(1):164-76.
12. Baiochi E, Camano L, Sass N, Colas, O. Frequência dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e RHD em puérperas e seus recém-nascidos. *Rev da Assoc Méd Bras.* 2007;53(1):44-6.
13. Lobato G, Reichenheim ME, Coeli CM. The Hospital Information System of the Brazilian National Unified Health System: a preliminary evaluation of performance in monitoring RhD hemolytic disease of the newborn. *Cad Saude Publica.* (24). Brazil 2008. p. 606-14.

14. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Sep 24.
15. Schmidt LC. Genotipagem RHD fetal no plasma materno como ferramenta não invasiva na predição do risco da doença hemolítica perinatal em gestantes RhD negativo. [dissertação] Instituto de Ciências Biológicas: Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
16. Sá CAM. Doença hemolítica perinatal pelo fator Rh: experiência de 10 anos do Instituto Fernandes Figueira. [dissertação] Rio de Janeiro: Instituto Fernandes Figueira; 2006.
17. Santiago MD, Rezende CA, Cabral ACV, Leite HV, Vitral Z, Apocalypse IGM. Cálculo do volume de sangue necessário para a correção da anemia fetal em gestantes isoimunizadas. *Rev Bras de Ginecol e Obstet*. 2008;30(4):196-200.
18. Santiago MD, Rezende CA, Cabral ACV, Leite HV, Osanan GC, Reis ZSN. Determining the volume of blood required for the correction of foetal anaemia by intrauterine transfusion during pregnancies of Rh isoimmunised women. *Blood Transfus*. 2010 Oct;8(4):271-7.
19. Hanan MZ, Cabral ACV, Pereira AK, Leite HV, Reis ZSN. Correlação entre medidas ultra-sonográficas do coração e o deficit de hemoglobina em fetos de gestantes aloimunizadas. *Rev Bras de Ginecol e Obstet*. 2008;30(7):341-8.
20. Rath ME, Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Hematological morbidity and management in neonates with hemolytic disease due to red cell alloimmunization. *Early Hum Dev*. 2011;87:583-8.
21. Hansen TW. Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Sep;53 Suppl 4:24-8.
22. Cabral ACV, Barcelos TBd, Apocalypse IGM, Leite HV, Reis ZSN. Índice cárdio - femoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas *Rev Bras de Ginecol e Obstet* 2005; 27(8):450-5 .
23. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Jun;5(6):400-5.
24. Cabral ACV, Reis ZSN, Leite HV, Lage EM, Ferreira AL, Melo IG. Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(1):60-4.
25. Cabral AC, Reis ZS, Apocalypse IG, Osanan GC, Lage EM, Leite HV. Combined use of the cardiofemoral index and middle cerebral artery Doppler velocimetry for the prediction of fetal anemia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Dec;111(3):205-8.

26. Osanan GC. Análise multivariada dos fatores determinantes da mortalidade perinatal de fetos submetidos à transfusão sanguínea intraútero por anemia decorrente da isoimunização materna. [dissertação] Faculdade de Medicina: Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
27. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997 Aug 16;350(9076):485-7.
28. Machado IN, Castilho L, Pellegrino J, Jr., Barini R. Fetal rhd genotyping from maternal plasma in a population with a highly diverse ethnic background. *Rev Assoc Med Bras*. 2006 Jul-Aug;52(4):232-5.
29. Weisz B, Rosenbaum O, Chayen B, Peltz R, Feldman B, Lipitz S. Outcome of severely anaemic fetuses treated by intrauterine transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 May;94(3):F201-4.
30. Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med*. 1998 Dec 10;339(24):1775-7.
31. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *AAP Policy*. 2004;114(1):297-316.
32. De Boer IP, Zeestraten EC, Lopriore E, van Kamp IL, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198: 54 e1-4.
33. Rath ME, Smits-Wintjens VE, Lindenburg I, Brand A, Oepkes D, Walther FJ, et al. Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions. *Vox Sang*. 2010;99(1):65-70.
34. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *The Cochrane Library*. 2002.
35. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;. 127: 680-6.
36. Rath ME, Smits-Wintjens VE, Lindenburg IT, Brand A, van Kamp IL, Oepkes D, et al. Exchange transfusions and top-up transfusions in neonates with Kell haemolytic disease compared to Rh D haemolytic disease. *Vox Sang*. 2011 Apr;100(3):312-6.
37. FRACP RJMM, CH AAFMFEF, MS MCWM. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant (Expert Consult - Online and Print) (2-Volume Set), 9e (Neonatal-Perinatal Medicine (Fanaroff)). 9, editor: Mosby; 2010. 2008 p.
38. Cloherty JP, Eichenwald EC, MPH ARHM, MD ARS. Manual of Neonatal Care (Lippincott Manual Series : Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1024 p.
39. Apkon M. Pathophysiology of hydrops fetalis. *Seminars in Perinatology*. 1995 December 1995;19(6):437-46.

40. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *Journal of Pediatrics*. 1989 April 1989;114(4):625-31.
41. Harper DC, Swingle HM, Weiner CP, Bonthius DJ, Aylward GP, Widness JA. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006 July 2006;195(1):192-200.
42. Cabral ACV, Reis ZSN, Leite HV, Lage EM, Ferreira ALP, Melo IG. Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. 2008
43. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization. *New England Journal of Medicine*. 2000
44. V A. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anaesth Anal*. 1953;32:260-7.
45. American Heart Association (AHA) Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC) of Pediatric and Neonatal Patients: Pediatric Basic Life Support. *Pediatrics*. 2006;117(5).
46. Kissoon N, Orr RA, Carcillo JA. Updated American College of Critical Care Medicine-pediatric advanced life support guidelines for management of pediatric and neonatal septic shock: relevance to the emergency care clinician. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(11):867-9.
47. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am*. 1996 Apr;43(2):409-32.
48. J.J V. *Neurology of the newborn*. Philadelphia 2001.
49. MedQuest [base de dados na internet] Porto:CIDES-UPPT. 2011. Disponível em: <http://newdbserver.med.up.pt/projext/medquest/verprod/index.php>.
50. Baiochi E, Universidade Federal de São Paulo SP, Brasil, Nardoza LMM, Universidade Federal de São Paulo SP, Brasil. Alloimmunization. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(6):311-9.
51. Achargui S, Tijane M, Benchemsi N. Fetal RHD genotyping by PCR using plasma from D negative pregnant women. *Transfus Clin Biol*. 2011; 18(1):13-9.
52. Ministério da Saúde (Brasil). Manual técnico: Pré-natal e puerpério- Atenção qualificada e humanizada. Série direitos Sexuais e direitos reprodutivos -. Brasília Ministério da Saúde ,2006.
53. Cabral ACV, Melo ICd, Osanan GC, Dantas JBP, Taveira MR, Leite HV. Estudo das causas da isoimunização materna por antígenos eritrocitários entre gestantes acompanhadas no Serviço de Medicina Fetal do HC-UFMG. *Rev méd Minas Gerais*. 2005;15(1):10-2.

54. Gobalakichenane P, Lardennois C, Galene-Gromez S, Brossard V, Marpeau L, Verspyck E, et al. Perinatal management and neurological outcome of newborns hospitalized with Rhesus hemolytic disease. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008; 36(10):984-90.
55. Guinsburg R, A AMFB. Programa de Reanimação neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria : condutas 2011. Brasil: Socieda Brasileira de Pediatria; 2011.
56. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*. 2010; 126(5):1319-44.
57. Rao SC, Patole SK, Dickinson JE, Reid KP, Doherty DA. Neonatal necrotizing enterocolitis following intrauterine transfusions: is there an association? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 16. United States2004. p. 51-4.
58. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, Disalvo DN, Kinnamon DD, Moore M, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. *Pediatrics*. 2005;116(3):717-24. PubMed PMID: 16140713. eng.

9. Anexos

ANEXO A - Ficha de acompanhamento gestante aloimunizada e seu recém-nascido,
CEMEFE - HC - UFMG

CEMEFE HC- UFMG

PRONTUÁRIO DE PESQUISA ALOIMUNIZAÇÃO RH

NOME DA GESTANTE: _____

Prontuário HC: _____ Idade da gestante: _____ anos

INFORMAÇÕES ANTENATAIS Cidade/ Tel: _____ Estado Civil: _____ Escolaridade: _____

Profissão: _____ Cor: _____

Paridade: Gestações ____ Partos ____ Abortos _____ Doenças maternas: Nenhuma Qual? _____

Causa da sensibilização Rh: Parto / Aborto / Transfusão / Sangramento na gestação / falha Ig / outra: _____

IG do primeiro teste de Coombs Indireto na gestação: _____ semanas Valor do CI: _____

Data de início do pré-natal: ____/____/____ Data de início do CEMEFE ____/____/____

Grupo sanguíneo da mãe? A B AB O Fator Rh da mãe: Positivo Negativo

Grupo sanguíneo do pai: A B AB O Fator Rh do pai: Positivo Negativo

Painel de hemácias da mãe: Anti D Anti C Kell Duffy Anti c Negativo Outro

Data da última menstruação: ____/____/____ Data do primeiro ultrassom: ____/____/____ IG do 1US: _____

Cordocentese: Sim Não Quantas: _____ Transfusão intrauterina: Sim Não Quantas: ____

Exames não invasivos e cordocentese

N	Data	Índice cardíofemoral	Doppler – PVS ACM	Cordocentese SIM ou Não	Valor Hb fetal (g/d L) Hemocue / Laboratório
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

Observações

Transfusão intra-uterina

N	Data	Hb pré-TIU (g/dL)	Volume da TIU (ml)	Hb Pós-TIU (g/dL)	Complicações Imediatas	Complicações tardias (7dias)	Hidropisia			
							Ascite	Edema	DPeric	Dpleu
1										
2										
3										
4										
5										
6										
Observações										

Outras informações no dia da TIU

N	pH	pO2	pCO2	HCO3	BE	Kleihauer	Hb pré-TIU do laboratório	observações
1								
2								
3								
4								
5								
6								

Corticoterapia para maturação pulmonar? Sim Não Indicação de parto: _____**INFORMAÇÕES NEONATAIS.....**Via de parto: Vaginal Abdominal Data do parto: ___/___/___ Prontuário HC **do RN:** _____Hora do parto: _____h: _____min Peso: _____gramas Sexo: Masculino Feminino

Apgar 1 minuto: _____ Apgar 5 minuto: _____ Perímetro Cefálico ao nascer: _____ IG NB: _____

Reanimado? Não Sim Oxigênio VPP BM VPP tubo Massagem CardíacaMedicamento: _____ Grupo sanguíneo do RN: A B AB O IndeterminadoFator Rh do RN POS NEG Coombs direto: _____ Presença de hidropsia? Não Sim

Sangue de cordão	Valor	Primeira avaliação	Valor	Valor extremo	Hora de vida	Valor
Hb		Hemoglobina		Menor Hemoglobina		
Hematócrito %		Hematócrito		Menor hematócrito		
Reticulócitos		Reticulócito				
Bilirrubina Total		Bilirrubina total		Maior bilirrubina total		
Bilirrubina direta		Bilirrubina direta		Maior bilirrubina direta		
OBS:						

Realização de exsanguineotransfusão? Não Sim Indicação: _____

Horas de vida primeira exsanguineotransfusão: _____h: _____min

Nível de Bb TOTAL em que foi indicada a exsanguineotransfusão: _____

Nível de Hb em que foi indicada a exsanguineotransfusão: _____

Nível de Htc % em que foi indicada a exsanguineotransfusão: _____

Número de exsanguineotransfusões realizadas: _____

Uso de imunoglobulina? Não Sim Horas de vida na 1ª dose: _____h: _____min

Número de doses: _____

Realização de fototerapia? Não Sim

Nível de Bb TOTAL em que foi indicada a fototerapia: _____ Tempo de fototerapia (em horas): _____

Tipo de fototerapia utilizada Bilispot Bilitron Número de fototerapia utilizada: _____

Óbito? Não Sim Data do óbito: (dia/mês/ano): _____

Ventilação mecânica? Não Sim Suporte para PA? Não Sim

Sepse? Não Sim Enterocolite Necrotizante? Não Sim

Síndrome do desconforto respiratório? Não Sim

Hemorragia intraventricular? Não Sim

Data da alta hospitalar (dia/mês/ano): _____

Hemoglobina da alta ou do óbito: _____

Hematócrito da alta ou do óbito: _____

Reticulócitos da alta ou do óbito: _____

Bilirrubina total da alta ou óbito: _____

Bilirrubina direta da alta ou óbito: _____

Observações sobre evolução pós-natal:

Transfusões:

Dias de internação no CTI:

ANEXO B- Carta da aprovação do projeto pelo COEP - UFMG



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

Parecer nº. ETIC 0004.0.203.000-11

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

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de abril de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação de preditores da evolução do recém nascido de gestações 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.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO C- Declaração de aprovação da dissertação

**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

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

**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Zilma Silveira Nogueira Reis, Lêni Márcia Anchieta, Antônio Carlos Vieira Cabral e Rosa Oliveira e aprovou a defesa da dissertação intitulada **“AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS COM DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL POR ALOIMUNIZAÇÃO RH MATERNA, SUBMETIDOS E NÃO SUBMETIDOS À TRANSFUSÃO INTRA UTERINA”** apresentada pelo mestranda **JÚLIA FREITAS VILLASCHI** 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 22 de agosto de 2012.

Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis
Orientadora

Profa. Lêni Márcia Anchieta
Coorientadora

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Profa. Rosa Oliveira

ANEXO D- Ata da defesa



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
www.medicina.ufmg.br



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JÚLIA FREITAS VILLASCHI nº de registro 2011659692. No dia vinte e dois de agosto de dois mil e doze, 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 DA EVOLUÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS COM DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL POR ALOIMUNIZAÇÃO RH MATERNA, SUBMETIDOS E NÃO SUBMETIDOS À TRANSFUSÃO INTRA UTERINA", requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher – Área de concentração em 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 à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profª. Zilma Silveira Nogueira Reis / Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Profª. Lêni Márcia Anchieta / Coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTO</u>
Profª. Rosa Oliveira	Instituição: Universidade do Porto	Indicação: <u>APTO</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada

APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata 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, 22 de agosto de 2012.

Profª. Zilma Silveira Nogueira Reis / Orientadora

Profª. Lêni Márcia Anchieta / Coorientadora

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Profª. Rosa Oliveira

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Coordenador

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

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