

GABRIEL COSTA OSANAN

**ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES DETERMINANTES DA
MORTALIDADE PERINATAL DE FETOS SUBMETIDOS À TRANSFUSÃO
SANGUÍNEA INTRAÚTERO POR ANEMIA DECORRENTE DA
ISOIMUNIZAÇÃO MATERNA.**

**Belo Horizonte
2010**

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

GABRIEL COSTA OSANAN

**ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES DETERMINANTES DA
MORTALIDADE PERINATAL DE FETOS SUBMETIDOS À TRANSFUÇÃO
SANGUÍNEA INTRAÚTERO POR ANEMIA DECORRENTE DA
ISOIMUNIZAÇÃO MATERNA.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Perinatologia

**Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Zilma Silveira Nogueira Reis**

**Belo Horizonte
2010**

“A verdadeira viagem da descoberta e do conhecimento não consiste em ver novas paisagens, mas em ter olhos novos.”

Proust, 1871-1922.

Dedico esta dissertação de mestrado a todas as mães isoimunizadas que travam uma batalha contínua pela vida de seus filhos durante a gestação e que nos ensinam, assim, o verdadeiro significado da palavra coragem.

AGRADECIMENTOS

À DEUS por ter me propiciado este momento.

À minha família: Maria, Isabel e Theo pelos exemplos de amor, coragem, serenidade e persistência.

À minha esposa, Luciana, pelo companheirismo, dedicação e paciência.

Aos meus orientadores, Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral e Prof^a. Zilma Nogueira Silveira Reis, pelos ensinamentos, exemplo profissional e amizade.

Ao Prof. Henrique Vitor Leite, à Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira, à Dr^a. Isabela Gomes de Mello Apocalypse e à Dr^a. Ana Paula Brum, pelo entusiasmo e dedicação na assistência às gestantes isoimunizadas.

Ao Centro de Medicina Fetal, ao Hospital das Clínicas e ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais, por terem sempre me recebido de braços abertos.

À todos os colaboradores não nomeados, que considero essenciais, pelo apoio, ajuda e estímulo.

RESUMO

A isoimunização materna é a principal causa de anemia fetal no Brasil e constitui importante causa de morbi-mortalidade perinatal prevenível. Os fetos gravemente anêmicos necessitam de transfusões intrauterinas para melhorar seu prognóstico perinatal. **Objetivo:** verificar os fatores determinantes de mortalidade perinatal em fetos transfundidos. **Pacientes e métodos:** Trata-se de estudo de coorte, no qual foram seguidas 128 gestações complicadas pela isoimunização materna, cujos fetos receberam transfusão intrauterina, no CEMEFE-HC-UFMG, no período 1999-2009. Os fatores prognósticos de mortalidade perinatal estudados foram alocados em três categorias distintas: aqueles relacionados à prematuridade, os relacionados à anemia e os relacionados ao procedimento transfusional. Cada fator foi testado individualmente através da análise de regressão logística univariada. A seguir, utilizou-se uma variável significativa de cada uma destas categorias para realizar a análise multivariada. Foram obtidos os seguintes parâmetros para cada fator da equação: coeficiente de regressão, coeficiente de regressão padronizado (Z escore), o valor p, razão de chances e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** A taxa de mortalidade perinatal neste estudo foi de 18,1% sendo a maioria no período intra-útero. Os fatores escolhidos, após análise univariada, para compor a equação da análise multivariada foram: a idade gestacional ao nascimento ($p < 0,0001$), a presença de complicações secundárias ao procedimento ($p < 0,0001$) e o déficit de hemoglobina na última TIU ($p = 0,001$). À análise multivariada observou-se que todos os três parâmetros escolhidos foram significativos para determinação do óbito perinatal, na seguinte ordem de importância: idade gestacional do parto (coeficiente padrão -3,56; $p < 0,0001$), presença de complicação transfusional (coeficiente padrão 2,41; $p = 0,016$) e déficit de hemoglobina na última cordocentese (coeficiente padrão 2,13; $p = 0,033$). **Conclusão:** O principal fator determinante da mortalidade perinatal em fetos transfundidos foi a prematuridade, representada pela idade gestacional ao nascimento. A presença de complicações transfusionais e a gravidade da anemia foram também significativas como marcadores deste prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: isoimunização materna, transfusão intrauterina, mortalidade perinatal, anemia fetal.

ABSTRACT

Isoimmunization is the main cause of fetal anemia in Brazil and it is an important cause of preventable perinatal mortality and morbidity.

Objective: To determine prognostic factors of perinatal mortality in transfused fetuses. **Patients and methods:** It is a cohort study that followed 128 pregnancies complicated by maternal isoimmunization, in which their fetuses had to receive intrauterine transfusion at the CEMEFE-HC-UFMG, during the period of 1999-2009. The prognostic factors of perinatal mortality were allocated into three distinct categories: that related to prematurity, that related to fetal anemia and that related to the IUT. Each prognostic factor was individually tested by the univariate analysis. Then, one significative variable of each category was selected to compose the multivariate analysis. In this analysis, it was obtained from each prognostic factor: Z score, p value, likelihood ratio and 95% confidence intervals. **Results:** The mortality rate found in this study was 18, 1%, and most of them occurred during the intrauterine period (17 out of 25). After the univariate analysis, the following factors were chosen to compose the multivariate analysis equation: the gestational age at birth ($p < 0,0001$), the presence of intrauterine transfusion (IUT) complications ($p < 0,0001$) and the hemoglobin deficit at the last IUT ($p = 0,001$). The multivariate analysis indicated that all of these three parameters were significant to determine death in following order of importance: gestational age at birth (z score: -3,56; $p < 0,0001$) , presence IUT complications (z score: 2,41; $p = 0,016$) , and hemoglobin deficit at the last cordocentese (z score: 2,13; $p = 0,033$). **Conclusion:** Prematurity, represented by gestational age at birth, was the most important factor to determine perinatal mortality in the group of transfused fetuses. IUT complications and the severity of fetal anemia at the last transfusion were also significant as an indicator of perinatal mortality prognosis.

KEY-WORDS: maternal isoimmunization, intrauterine transfusion, perinatal mortality, fetal anemia

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Causas de sensibilização materna nas gestações acompanhadas no estudo

TABELA 2: Distribuição dos casos estudados conforme titulação inicial do teste de coombs indireto

TABELA 3: Distribuição dos antígenos eritrocitários envolvidos nos casos estudados

TABELA 4: Mortalidade fetal, neonatal precoce e perinatal nas gestações incluídas no estudo

TABELA 5: Descrição das complicações transfusionais ocorridas nos fetos incluídos no estudo

TABELA 6: Fatores de prognóstico para o óbito perinatal relacionados à prematuridade avaliados neste estudo

TABELA 7: Fatores prognósticos para óbito perinatal, relacionados ao procedimento transfusional avaliados neste estudo

TABELA 8: Fatores prognósticos para óbito perinatal, relacionados à anemia, avaliados neste estudo

TABELA 9: Análise logística multivariada dos fatores prognósticos para óbito perinatal na isoimunização materna

TABELA 10: Estudo das equações da análise multivariada através da combinação dos parâmetros escolhidos em cada grupo de causa, pela técnica *best subsets*

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Fatores de risco para anemia fetal

QUADRO 2: Fatores prognósticos de óbito perinatal segundo agrupamento

ABREVIATURAS

BE Excesso de base

CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEMEFE Centro de Medicina Fetal

CO₂ Dióxido de carbono

COEP Comitê de Ética em Pesquisa

DAV Diâmetro átrio-ventricular

DBVE Diâmetro biventricular externo

DP Desvio-padrão

DUM Data da última menstruação

HC Hospital das Clínicas

ICF Índice cardiofemoral

IgG Imunoglobulina tipo G

IgM Imunoglobulina tipo M

mmol Milimol

MoM Múltiplos da mediana

pCO₂ Pressão parcial do dióxido de carbono

pH Potencial hidrogeniônico

pO₂ Pressão parcial de oxigênio

PVS-ACM Pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média

Rh Rhesus

SaO₂ Saturação de oxigênio

TIU Transfusão intrauterina

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

US Ultrassom

SUMÁRIO

1	Introdução.....	12
2	Revisão de literatura	14
2.1	Fisiopatologia.....	15
2.1.1	Compartimento materno	15
2.1.2	Compartimento fetal.....	16
2.2	Diagnóstico da doença fetal.....	17
2.2.1	Invasivo.....	17
2.2.2	Não invasivo.....	18
2.3	Transfusão intrauterina.....	21
2.4	Resultados perinatais	22
3	Objetivos.....	24
4	Pacientes e métodos	25
4.1	Pacientes	25
4.1.1	Critérios de inclusão	25
4.1.2	Critérios de exclusão	26
4.1.3	Perfil das gestações estudadas	26
4.2	Métodos	29
4.2.1	Fatores de prognóstico ecográfico e dopplerfluxométrico	30
4.2.2	Determinação da hemoglobina e gasometria	30
4.2.3	Diagnóstico anemia fetal	31
4.2.4	Transfusão intrauterina	31
4.2.5	Mortalidade perinatal	32
4.2.6	Método estatístico	32
4.3	Normalização da dissertação	34

4.4 Aspectos éticos	34
5 Resultados	35
6 Discussão	41
7 Conclusão	49
Bibliografia	50
Anexo A	58
Anexo B	60
Anexo C	61
Anexo D	62

1. INTRODUÇÃO

A isoimunização materna é, atualmente, a principal causa de anemia fetal, e apesar de ter sido praticamente erradicada em países desenvolvidos em função do uso rotineiro da imunoprofilaxia Anti-D, suas taxas de incidência em países em desenvolvimento, como o Brasil, continuam inaceitavelmente altas (CABRAL *et al.*, 1993a; FERREIRA *et al.*, 2009). A transfusão intrauterina (TIU) é o único tratamento eficaz para o feto gravemente anêmico (WELCH *et al.*, 1994; SANTIAGO *et al.*, 2008).

A Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) estuda a isoimunização Rh desde a década de 1960, através das pesquisas do Professor Mario Dias Côrrea. Entretanto, foi com a criação do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG (CEMEFE-HC-UFMG), na década de 1990, pelo Professor Antônio Carlos Vieira Cabral, que a doença hemolítica perinatal passou a ser intensamente estudada e pesquisada em nosso serviço. Desde então, o CEMEFÉ-HC-UFMG tornou-se centro de referência na pesquisa, no acompanhamento e no tratamento de gestações complicadas pela eritroblastose fetal.

Em 2001 iniciei minhas atividades no CEMEFÉ-HC-UFMG como acadêmico bolsista de iniciação científica. Dentre as linhas de pesquisa em que estive envolvido, a isoimunização materna foi a que mais me marcou pelo impacto que a adequada assistência pré-natal tem sobre a redução da mortalidade dos fetos acometidos. Após minha graduação pela UFMG em 2004, ingressei na residência médica de Ginecologia e Obstétrica do HC - UFMG, e assim pude dar continuidade às minhas atividades de pesquisa na área de isoimunização. Em função do meu crescente interesse pela fisiologia e patologia fetal, em 2007 tornei-me residente de Medicina Fetal e, em 2008, preceptor desta especialidade no HC-UFMG. Já são nove anos dedicados ao estudo e acompanhamento de gestações complicadas pela isoimunização, e neste período testemunhei grandes avanços no acompanhamento pré-natal destas pacientes e tive a oportunidade de participar de inúmeras publicações de artigos e trabalhos apresentados em eventos científicos sobre o tema.

Já foram defendidas, em nosso serviço, 10 dissertações de mestrado e 10 teses de doutorado, abordando os mais variados aspectos da isoimunização

materna: fisiopatologia, diagnóstico não invasivo de anemia fetal, acompanhamento pré-natal, tratamento intrauterino e impacto cognitivo pós-natal. Entretanto algumas perguntas ainda permanecem sem resposta, e uma delas relaciona-se a quais seriam os fatores que mais influenciam a mortalidade perinatal dos fetos transfundidos em nosso serviço. As respostas que encontrarmos neste estudo poderão orientar novas condutas no acompanhamento das gestações complicadas pela isoimunização, melhorando o resultado perinatal destes fetos gravemente acometidos.

É motivado por esta perspectiva científica que pretendo fazer, por meio desta dissertação de mestrado, uma análise multivariada dos fatores prognósticos de mortalidade perinatal dos fetos anêmicos transfundidos, trabalho ainda não realizado neste serviço, e com escassez de dados na literatura mundial.

2. REVISÃO DE LITERATURA

.Historicamente, Hipócrates, em 400 a.C, já fazia menção a uma síndrome que provavelmente era a hidropisia fetal (QUENNAN, 1969 *apud* CÔRREA JR., 2006). Em 1609 foi relatado, por uma enfermeira francesa, o nascimento de gêmeos, um feto hidrópico morto e outro um recém-nascido, que tornou-se rapidamente icterício e morreu por *kernicterus* (BOWMAN, 1997). Mas foi apenas em 1932 que Diamond *et al.* demonstraram que a hidropisia fetal e a icterícia neonatal faziam parte do mesmo processo intraútero (DIAMOND *et al.*, 1932 *apud* LAGE, 2004). A partir de então, vários foram os estudos e as grandes descobertas nesta área. Mas sem dúvida, poucas se comparam, em importância, à descoberta e desenvolvimento da imunoprofilaxia da sensibilização materna, realizada por Freda *et al* (1966). Este sim, foi o grande avanço responsável pelas baixas taxas de incidência e mortalidade relacionados à DHPN, em países como a Inglaterra e Estados Unidos (LILEY, 1997).

A isoimunização materna por antígenos eritrocitários é uma doença caracterizada pela passagem transplacentária de anticorpos maternos, que se ligam e destroem as hemácias fetais incompatíveis, levando ao quadro de anemia variável, podendo culminar em quadros de hidropisia fetal, *kernicterus* e até morte do concepto (BOWMAN, 1997; CABRAL, 2005c; KUMAR *et al.*, 2005). A gravidade da doença hemolítica perinatal depende, em parte, do potencial hemolítico dos anticorpos envolvidos (VON LINDERN *et al.*, 2008; MOISE, 2008a) .

Embora os anticorpos relacionados ao fator Rh (principalmente o Anti-D) sejam os mais comumente encontrados e os mais hemolíticos, dezenas de outros antígenos expressados na superfície das hemácias fetais são capazes de sensibilizar as gestantes e provocar a hemólise no concepto (MOISE, 2008a; WEMELEN 2007). A frequência de nascimentos com incompatibilidade Rh (D) entre mães e recém-nascidos foi constatada em nossa população urbana em 7% (BAIOCHI *et al.*, 2009). O risco de uma gestante Rh negativo ser sensibilizada por feto Rh positivo em uma gestação varia de 1,5% a 16% (BOWMAN, 1997) e o risco eleva-se quanto maior o volume de sangue fetal na circulação materna (MOISE, 2002; CABRAL *et al.*, 1987, 2009b). Dentre as gestações complicadas pela isoimunização, 90% dos fetos apresentarão anemia moderada a leve e 10%

apresentarão hemólise grave e necessitarão de transfusão para sobreviver ao período intraútero (CABRAL *et al.*, 2009b).

Em estudo realizado no CEMEFE-HC-UFMG para avaliar as principais causas de isoimunização, a ausência de profilaxia com imunoglobulina anti-D pós-parto foi responsável por 72,3% dos casos de sensibilização materna, a falta de profilaxia pós abortamento por 11,3% e as transfusões incompatíveis 13,3% (CABRAL *et al.*, 2005a).

2.1 Fisiopatologia

2.1.1 Compartimento materno

Durante a gestação existe continuamente pequeno contato de sangue fetal com a circulação materna, que é incapaz de estimular o sistema imune materno, por ser rapidamente eliminado pelo sistema retículo endotelial da mãe. Entretanto, quando maiores volumes de hemácias fetais estão presentes na circulação materna, o seu sistema imune é estimulado e os clones de linfócitos B reconhecem o antígeno D nos eritrócitos fetais. A partir de então se inicia a resposta imunológica primária (inicial) mediada por imunoglobulina do tipo M (IgM). Posteriormente, surge a resposta secundária (de memória) mediada por imunoglobulina do tipo G (IgG). Ao contrário da IgM, a IgG é capaz de atravessar a placenta e assim promover a hemólise fetal (CABRAL, 2005c; KUMAR *et al.*, 2005; HURLEY, 2003).

Uma vez estabelecida a resposta secundária de memória, a gestante terá a tendência de apresentar quadros cada vez mais graves de isoimunização materna nas gestações subsequentes, cujos fetos expressem os antígenos incompatíveis.

2.1.2 Compartimento fetal

Uma vez estabelecida a hemólise e a anemia, o feto tenta reduzir a hipóxia tecidual através de mecanismos compensatórios, que são mais evidentes nos compartimentos cardiovasculares e hematológicos.

Do ponto de vista hematológico: o feto responde a graus moderados e leves de anemia estimulando a hematopoiese intramedular. Entretanto, à medida que a anemia vai se agravando e atinge níveis críticos, há estímulo da hematopoiese extramedular, principalmente a hepática. Neste momento ocorrerá a infiltração do fígado por ilhotas de células hematopoiéticas, que poderão promover a distorção da arquitetura local, culminando com hipertensão porta e diminuição da produção hepática de proteína (NICOLAIDES, 1989).

Concomitantemente, ocorrem modificações no aparelho cardiovascular, também com o intuito de compensar a hipóxia tissular. Inicialmente ocorre queda da viscosidade sanguínea devido à hemólise e anemia fetal (LAGE, 2004; MARI *et al.*, 2000). A seguir, estabelece-se o estado hiperdinâmico, em que o feto tenta, através do aumento do volume de ejeção ventricular, compensar a hipóxia relativa. Para isto, ocorrerá a dilatação compensatória das câmaras cardíacas do conceito (HANAN *et al.*, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2005). Se estas modificações ainda forem insuficientes, o feto entrará em quadro de insuficiência cardíaca de alto débito: aumentando a pressão venosa e promovendo o extravasamento de fluidos para o terceiro espaço fetal (LAGE, 2004; HANAN *et al.*, 2008). Portanto, se a reserva cardiovascular e o estímulo da hematopoiese intra e extramedulares forem insuficientes para correção da hipóxia tissular, o feto poderá desenvolver hidropisia e distúrbios metabólicos graves (NICOLAIDES, 1989; NICOLINI *et al.*, 1988).

Em gestações normais, a PO_2 e pH arterial e venoso diminuem com o evoluir da gestação enquanto a pCO_2 aumenta e o lactato não se altera. Nos fetos acometidos pela doença hemolítica perinatal, os parâmetros de PO_2 e pCO_2 se mantêm inalterados mesmo em graus extremos de anemia (LEITE, 2007; NICOLAIDES, 1989). No entanto, o lactato venoso e arterial aumentam quando o déficit de hemoglobina é maior do que 7 g/dL (NICOLAIDES, 1989; SOOTHILL *et al.*, 1987). Já o pH reduz-se a nível abaixo do percentil 2,5 quando o déficit de hemoglobina é maior do que 8g/dL. (NICOLAIDES, 1989). Segundo Nicolaides, a

acidose metabólica pode ser evitada, teoricamente, através das adaptações compensatórias do feto, a menos que a concentração de oxigênio caia abaixo dos níveis críticos de 2 mmol/L (NICOLAIDES, 1989). Já Castro e Silva (2007) encontrou acidemia grave em fetos com déficit de hemoglobina > 6,6 g/dL.

A hidropisia é definida como a presença de excesso de líquido em dois ou mais espaços fetais, incluindo a cavidade amniótica (FOROUZAN, 1997). Sua etiologia é multifatorial e na doença hemolítica perinatal parece estar relacionada à queda da pressão oncótica (hipoproteinemia fetal), à hipertensão portal e à insuficiência cardíaca do concepto (FOROUZAN, 1997; NICOLAIDES, 1989; PASMÁN *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2005). Geralmente, o feto torna-se hidrópico quando o déficit de hemoglobina atinge valores maiores ou iguais a 7 g/dL (NICOLAIDES *et al.*, 1988b; NICOLAIDES, 1989). Portanto, a hidropisia é um marcador da falência dos mecanismos compensatórios que o feto utiliza para reduzir a hipóxia tecidual estabelecida pela anemia. Por conseguinte, a hidropisia está relacionada às altas taxas de morbi-mortalidade perinatal (CABRAL *et al.*, 1993a; NICOLAIDES *et al.*, 1988b; FOROUZAN, 1997; PASMÁN *et al.*, 2006, TRAINOR *et al.*, 2006; VAN KAMP *et al.*, 2001).

2.2 Diagnóstico da doença fetal

2.2.1 Invasivo

Historicamente a amniocentese foi muito utilizada para determinação indireta do grau de hemólise fetal. Este procedimento foi introduzido por Liley em 1961, que sugeria que o grau de hemólise fetal poderia ser determinado indiretamente através da concentração de bilirrubina no líquido amniótico (MOISE, 2008b; SKUPSKI *et al.*, 1996).

A análise do líquido era feita através da espectrofotometria DDO_{450} e plotada nas curvas de normalidades criadas por Liley e, posteriormente, Queenan. Desta forma, inferia-se o grau de acometimento fetal, e assim determinavam-se os próximos passos a serem seguidos na propedêutica intraútero destas gestações.

Entretanto, este procedimento apresentava uma série de inconvenientes, sendo os mais comuns: a falta de sensibilidade em gestações abaixo de 27 semanas, a falta de consenso no que se referia aos intervalos entre as punções e o aumento da sensibilização materna com os procedimentos repetidos (MOISE, 2008b; OEPKES *et al.*, 2007, CABRAL *et al.*, 2000). Além disso, a taxa de perda gestacional da amniocentese era de 0.5% (SKUPSKI *et al.*, 1996). Com o advento dos métodos não invasivos de predição da anemia, a amniocentese tornou-se procedimento de exceção na condução pré-natal de gestações complicadas pela isoimunização Rh (KUMAR *et al.*, 2005; MOISE, 2008b; MOISE, 2006; OEPKES *et al.*, 2006).

Já a cordocente diagnóstica é o exame padrão ouro para determinação da anemia fetal, pois permite avaliação direta do grau de anemia através da determinação da hemoglobina fetal a partir da amostra de sangue do cordão umbilical. Entretanto a sua utilização é reservada aos casos de alta suspeição de anemia, ou seja, alteração dos métodos não invasivos e hidropisia fetal, em função dos riscos inerentes ao procedimento. A taxa de perda gestacional relacionada à cordocentese diagnóstica é alta, variando de 1% a 2% (MOISE, 2008b; SKUPSKI *et al.*, 1996).

Entretanto, uma das vantagens deste procedimento é que uma vez detectada anemia fetal entre moderada e grave é possível realizar tratamento durante o mesmo procedimento.

2.2.2 Não invasivo

A determinação exata da necessidade de procedimento invasivo como também do melhor momento para indicá-lo é tão importante quanto a habilidade em realizá-lo, uma vez que na gestação, qualquer complicação advinda da cordocentese pode ser, potencialmente, fatal para o concepto (OEPKES *et al.*, 2007).

Um dos objetivos do acompanhamento das gestações complicadas pela isoimunização Rh é exatamente reduzir a morbi-mortalidade relacionada ao diagnóstico invasivo e o tratamento da anemia fetal. Para atingir esta meta é necessário: a) ter exames não invasivos confiáveis na predição de anemia fetal, a

fim de determinar o número de cordocenteses desnecessárias; b) ter método que permita a detecção da anemia moderada à grave, antes do aparecimento da hidropisia fetal; c) ter exame inócuo para mãe e feto. Investigadores do mundo inteiro, baseando-se nestes conceitos, têm estudado exaustivamente métodos não invasivos de predição da anemia fetal nas últimas décadas (MOISE, 2008b, Cabral *et al.*, 2008; PARES *et al.*, 2008).

Com o advento e desenvolvimento do ultrassom (US), vários marcadores foram propostos como indicadores não invasivos de anemia fetal, tais como: o polihidrâmnio, o derrame pericárdico, o espessamento placentário, o diâmetro da veia umbilical. Todos eles falharam como métodos confiáveis na predição da anemia. Somente a presença de hidropisia fetal correlacionou-se com a doença do feto (MOISE, 2008b). Entretanto este é um marcador tardio da anemia, que se correlaciona com alta morbi-mortalidade perinatal (MOISE, 2008b; OEPKES *et al.*, 2007).

Em 1995 Mari *et al* apresenta resultados animadores em relação ao uso do pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM) na predição não invasiva da anemia fetal (MARI *et al.*, 1995). Então, em 2000, em estudo multicêntrico, Mari *et al* confirmaram seus achados anteriores e apresenta o PVS-ACM como exame com 100% de sensibilidade na predição da anemia fetal. Segundo o autor, a presença de valor PVS-ACM acima de 1,5 múltiplos da mediana (MoM) é indicador confiável de anemia fetal moderada à grave (MARI *et al.*, 2000; MARI, 2009), sendo que este método baseia-se na queda da viscosidade do sangue fetal pelo processo hemolítico. Oepkes *et al.* (2006) em estudo multicêntrico, mostraram que a sensibilidade deste método era de 86% e não de 100% como afirmara Mari previamente (OEPKES 2006). Em estudo realizado no CEMEFE-HC-UFMG em 2004, o PVS-ACM apresentou sensibilidade de 75,7% para detecção de hemoglobina de cordão menor ou igual à 10g/dL (TAVEIRA *et al.*, 2004). Oepkes *et al.* (2006) compararam o PVS-ACM com a amniocentese e concluiu que o PVS-ACM era superior à amniocentese na predição da anemia fetal tanto em sensibilidade quanto em especificidade e acurácia. Desta forma, este autor propôs a substituição da amniocentese de rotina pelo PVS-ACM (OEPKES *et al.*, 2006). Outros autores também sugeriram a substituição da amniocentese pelo PVS-ACM no acompanhamento da gestação complicada pela isoimunização. Assim, a amniocentese ficou reservada apenas a situações de exceção (MOISE, 2006, ;

OEPKES *et al.*, 2006; NARDOZZA *et al.*, 2005, 2007b; NISHIE *et al.*, 2003, PEREIRA, 2003).

Em 2008, Cabral *et al.* propuseram outro método não invasivo de destaque, o índice cardiofemoral (ICF) que já vinha sendo aprimorado há alguns anos no CEMEFE-HC-UFMG (CABRAL *et al.*, 2008, CABRAL, 2009b; ANDRADE, 2007). O ICF é obtido dividindo-se o diâmetro biventricular externo pelo comprimento do fêmur. Seu valor é considerado alterado quando o resultado é $\geq 0,59$. Este marcador foi desenvolvido com o intuito de complementar a predição não invasiva da anemia fetal grave. O ICF apresenta sensibilidade de 87,2% e valor preditivo negativo de 88,7% para fetos não transfundidos (CABRAL *et al.*, 2008). O ICF tem algumas vantagens a serem destacadas: é exame de simples execução e que portanto pode ser feito por qualquer ultrassonografista; é também marcador fidedigno de anemia fetal em situações especiais, tais como nos casos de fetos politransfundidos e nos fetos com idade gestacional acima de 35 semanas (CABRAL *et al.*, 2008). O ICF alterado ainda parece associar-se com alterações gasométricas (KRETTLI, 2006) e com o aumento do risco de hidropisia e mortalidade perinatal (RODRIGUES *et al.*, 2007). Entretanto, o ICF normal assegura boa função miocárdica do feto (BONOMI, 2007).

Foram estudados ainda vários outros preditores não invasivos da anemia fetal que ou não se mostraram melhores que os exames anteriores, ou falharam em detectar a anemia fetal, ou apenas sinalizavam anemia em estágios muito avançados. Dentre eles podemos citar alguns parâmetros dopplerfluxométricos de vasos fetais tais como: veia cava inferior, ducto venoso, artéria umbilical e artéria esplênica (LAGE *et al.*, 2006; MOISE, 2008b; TAVEIRA *et al.*, 2003, 2001; BAHADO-SINGH *et al.*, 1999, 2000; CÔRREA Jr. *et al.*, 2009); alguns parâmetros biométricos como o diâmetro biventricular externo (DBVE) e diâmetro atrioventricular (DAV) (HANAN *et al.*, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2005); e alguns parâmetros biofísicos como a cardiotocografia (MELO, 2000; LIMA *et al.*, 1990).

Há, atualmente, a tendência para pesquisa de associações de métodos não invasivos visando melhorar a predição da anemia fetal (APOCALYPSE, 2003; PARES *et al.*, 2008). Sabe-se que a introdução rotineira dos exames não invasivos na propedêutica da anemia fetal provocou redução de 50% a 70% no número de procedimentos invasivos realizados no acompanhamento intraútero do feto anêmico (MOISE, 2008b; HANAN *et al.*, 2008).

2.3 Transfusão intrauterina

A TIU é o tratamento de escolha para os fetos gravemente anêmicos (MOISE, 2008b; OEPKES *et al.*, 2007; SPKUPSKI *et al.*, 1996; VON LINDERN *et al.*, 2008). O objetivo primordial do procedimento é corrigir a anemia fetal decorrente da hemólise desencadeada pelos anticorpos maternos dirigidos aos antígenos eritrocitários do feto (CABRAL *et al.*, 1993a). Inicialmente era realizada por via intraperitoneal guiada por radioscopia, e mais tarde por US. Foi idealizada por Liley baseando-se na punção inadvertida de abdome de um feto e na experiência, já existente, de alguns de seus colegas que utilizavam a transfusão intraperitoneal para tratar pacientes drepanocíticos graves na África. (LILEY, 1971)

A TIU intraperitoneal é realizada através da punção do abdômen fetal guiado por US, com injeção intraperitoneal do sangue. Este sangue é então absorvido pelo peritônio - vasos linfáticos subdiafragmáticos e ducto torácico - que o transfere indiretamente para a circulação fetal (CABRAL *et al.*, 1993b). A TIU intraperitoneal apresenta como vantagem punção mais fácil do que a intravascular e transfusões em fases iniciais da gestação (idade gestacional entre 15 e 20 semanas), período em que o cordão umbilical é muito frágil e delgado para ser puncionado (HARMAN *et al.*, 1990; HOWE *et al.*, 2007; OEPKES *et al.*, 2007). Entretanto, como desvantagem pode-se citar a não determinação da hemoglobina fetal à punção e a absorção errática do sangue pelo peritônio, principalmente em fetos hidróticos (SKUPSKI *et al.*, 1996; HOWE *et al.*, 2007). Desta forma a transfusão peritoneal é atualmente considerada técnica reservada aos casos de impossibilidade de TIU intravascular (HOWE *et al.*, 2007; OEPKES *et al.*, 2007; SKUPSKI *et al.*, 1996).

A TIU intravascular é o procedimento de escolha atualmente e nesta técnica o vaso preferido para punção é a veia umbilical, seja na sua inserção na placenta, em sua alça livre, ou na sua porção intra-hepática. A técnica de transfusão intravascular foi criada por Rodeck na década de 1980. Sua desvantagem relaciona-se a maior dificuldade da punção do cordão umbilical, entretanto, suas vantagens suplantam esta dificuldade técnica pois permitem a coleta de amostra de sangue fetal (para determinação do grau de anemia e tipagem sanguínea) e infusão direta

na circulação fetal do sangue transfundido (CABRAL 2009a ; HOWE *et al.*, 2007; MOISE, 2008b; OEPKES *et al.*, 2007).

Apesar de ser procedimento salvador de muitos fetos anêmicos, as TIU apresentam importante taxa de complicação que variam desde 1% nas TIU intraperitoneal a 4% nas TIU intravascular. Estas complicações estão relacionadas à experiência do profissional, ao trauma da punção e/ou punção inadvertida de outras estruturas fetais, ao volume e a qualidade do sangue infundido, ao risco de infecção materno-fetal e a gravidade do quadro fetal (MOISE, 2008b, SKUPSKI *et al.*, 1996;). Em estudo nacional realizado por Vitorello, a taxa de complicação encontrada foi de 7,4% (VITORELLO *et al.*, 1998).

2.4 Resultados perinatais

Há pouco mais de 50 anos, as mulheres com isoimunização materna apresentavam risco de perda de seu conceito de 50% , sendo 25% no período fetal e 25% no período pós-natal (QUENNAN, 2002).

Aproximadamente 50% dos recém-nascidos acometidos pelas isoimunização materna são levemente acometidos e não necessitarão de tratamento. Por volta de 25% dos fetos nascerão próximos do termo, em boas condições, mas se não tratados no período pós-natal se tornarão extremamente ictericos que: ou morrerão por *kernicterus* (90% dos casos) ou então apresentarão danos cerebrais graves e irreversíveis (BOWMAN, 1997,1998). Os outros 25% dos conceptos sofrerão hemólise tão intensa no período intraútero, que metade destes se tornará hidrópicos antes de 34 semanas e a outra metade entre 34 semanas e o parto (BOWMAN, 1997,1998). Pelo exposto, torna-se recomendável, na condução do feto anêmico grave, a realização de TIU até 34 semanas de gestação; momento a partir do qual se recomenda a interrupção da gravidez e uma conduta pós-natal agressiva no combate da anemia e hiperbilirrubinemia do recém nascido (CABRAL, 2009b; BOWMAN, 1997; MOISE, 2008b).

As taxas de mortalidade perinatal relacionadas à isoimunização materna, no início da década de 40, eram de 50%. Com a introdução da exsanguíneo-transfusão pós-natal por Wallerstein em 1946, as taxas reduziram-se pela metade; e

com a associação deste procedimento a interrupção da gestação em torno de 32 semanas, as taxas de mortalidade perinatal relacionadas à doença hemolítica perinatal, em Manitoba, reduziram-se para 16% em 1961 (BOWMAN 1997; BOWMAN *et al.* 1977).

Nardozza *et al.* (2007), em estudo realizado em São Paulo, encontraram taxa de mortalidade perinatal de 12.2%. Não houve distinção entre os fetos que receberam tratamento intraútero ou não; ou entre aqueles que foram acompanhados por método invasivo (amniocentese) ou não invasivo (PVS-ACM) durante o pré-natal (NARDOZZA *et al.*, 2007a).

As taxas de sobrevivência perinatal após TIU são variadas (CABRAL *et al.* 2001; SCHUMACHER, 1996) e sofrem influências de vários fatores tais como: a gravidade do conceito, a técnica utilizada na transfusão e a experiência da equipe que realiza o procedimento (CABRAL *et al.*, 2001; OEPKES *et al.*, 2001; LOBATO *et al.*, 2008b). Em estudos prévios realizados em nosso serviço as taxas de sobrevivência perinatal encontradas em fetos transfundidos variaram de 66%, em 2001 a 84% em 2008. Em 2001, a taxa de fetos hidróticos à primeira transfusão foi de 27,1% e, em 2008, de 23,7% (CABRAL *et al.*, 2001; CABRAL *et al.*, 2008). Em outro estudo nacional realizado por Vitorello *et al.*, em 1998, a taxa global de sobrevivência perinatal foi de 80%. Neste trabalho 40% dos fetos estavam hidróticos à primeira TIU. Já outro estudo realizado no Rio de Janeiro, encontrou taxa de sobrevivência de 89,4%. Em seu grupo de fetos apenas 12,8% eram hidróticos (LOBATO *et al.*, 2009).

A anemia fetal, além dos aspectos relacionados ao óbito perinatal, pode comprometer o desenvolvimento encefálico, em decorrência a hipóxia e acidemia, que se estabelecem nos fetos gravemente anêmicos. Este aspecto compromete em longo prazo a qualidade de vida de indivíduos que ficaram expostos a anemia intraútero. (CABRAL, 2005 d; HARPER, 2006).

3. OBJETIVO

Identificar quais os fatores de prognóstico são determinantes da mortalidade no período perinatal entre os fetos anêmicos que foram transfundidos

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Trata-se de estudo de seguimento de uma coorte mista, retrospectiva de 1999 a 2006 e prospectiva de 2007 a 2009. Foi estudada uma população de fetos com risco de anemia, selecionada dentre as gestações complicadas por isoimunização materna referenciadas ao CEMEFE-HC-UFMG, segundo os critérios de inclusão e exclusão definidos abaixo.

Foram acompanhadas 329 gestações com diagnóstico de isoimunização materna, sendo que destas, 142 fetos foram submetidas à TIU de acordo com o protocolo do serviço (ANEXO A).

Foram excluídos do total da amostra 14 gestações de fetos transfundidos, que somavam 48 TIU. Os motivos das exclusões foram: indefinição da idade gestacional à última transfusão e/ou ao nascimento (10 casos) ou perda de seguimento perinatal dos fetos (quatro casos). Assim, este estudo avaliou um total de 128 gestações, cujos fetos foram submetidos a um total de 305 transfusões.

4.1.1 Critérios de inclusão

- a) feto com risco de anemia por isoimunização materna.
- b) feto submetido à TIU de acordo com protocolo deste serviço (ANEXO A).
- c) aceitação pelas gestantes de participar do estudo.

4.1.2 Critérios de exclusão

- a) Indefinição da idade gestacional no momento da última TIU e/ou nascimento.
- b) Perda do segmento durante período perinatal.

4.1.3 Perfil das gestações estudadas

As gestações estudadas foram caracterizadas de acordo com os seguintes parâmetros:

- a) a idade materna média das gestantes do estudo foi de $29,7 \pm 5,4$ anos.
- b) a paridade variou de 1 a 11 gestações, com mediana de quatro.
- c) a idade gestacional dos fetos foi determinada pela data da última menstruação (DUM) quando compatível com primeiro US ou determinada pelo primeiro US nos casos de dúvida da DUM. A idade média de admissão no nosso serviço foi $27,8 \pm 3,7$ semanas. A idade gestacional média da última transfusão foi de $30,9 \pm 3,1$ semanas.
- d) as causas de sensibilização materna foram definidas após anamnese, em particular, pela história obstétrica. A TABELA. 1 apresenta as causas de sensibilização materna encontradas no estudo:

TABELA 1
Causas de sensibilização materna nas gestações acompanhadas no estudo

Causas de isoimunização	n	%
Falta de profilaxia pós-parto	105	82,1
Falta de profilaxia pós-aborto	10	7,8
Transfusão incompatível	9	7,0
Falha imunoglobulina	3	2,3
Falta de profilaxia em hemorragias na gestação	1	0,8
Total	128	100

e) na TABELA 2 apresenta-se a distribuição dos casos conforme titulação inicial do teste de coombs indireto:

TABELA 2
Distribuição dos casos estudados conforme titulação inicial do teste
Coombs indireto

Titulação coombs indireto	n	%
≤ 1:8	---	---
1:16	9	7,0
1:32	12	9,4
1:64	30	23,4
1:128	12	9,4
≥ 1:256	65	50,8
TOTAL	128	100

f) a TABELA. 3 apresenta a distribuição dos anticorpos maternos presentes no momento da admissão no estudo, conforme exame de painel de hemácias:

TABELA 3
Distribuição dos antígenos eritrocitários envolvidos nos casos estudados

Painel de hemácias	n	%
ANTI –D	70	54,5
ANTI –D + ANTI –C	42	32,8
ANTI-D + ANTI-C + ANTI -E	6	4,7
ANTI-D +ANTI-C +ANTI-Fy ^a	2	1,6
ANTI-D + ANTI-C + ANTI-E + ANTI-K + ANTI Le ^a	2	1,6
ANTI-D + ANTI-KELL	2	1,6
ANTI-D + ANTI – Jk ^a	1	0,8
ANTI-D + ANTI-C + ANTI-K + ANTI-Fyb + ANTI- Jk ^b	1	0,8
ANTI-KELL + ANTI- JK ^a	1	0,8
ANTI-C + ANTI- Fy ^a + ANTI-M + ANTI-S + ANTI-K	1	0,8
TOTAL	128	100

4.2 Métodos

As informações a respeito da história obstétrica materna, seguimento fetal, parto e período neonatal precoce foram obtidas através de busca ativa em prontuários. Em seguida, confeccionou-se banco eletrônico que armazenou os dados para posterior análise estatística.

Consideraram-se os seguintes parâmetros para avaliação de prognóstico do óbito perinatal:

- ICF obtido antes da última TIU
- presença de hidropisia fetal, definida como a presença de excesso de líquido em dois ou mais espaços fetais incluindo a cavidade amniótica (FOROUZAN ,1997).
- dopplerfluxometria: PVS-ACM antes da ultima TIU
- número de TIU
- idade gestacional da primeira TIU, em semanas
- idade gestacional da última TIU, em semanas
- complicações associadas à TIU
- déficit de hemoglobina antes da ultima TIU, segundo critérios de Nicolaidés et al (1988 a).
- concentração de hemoglobina no sangue fetal antes da primeira TIU
- menor concentração hemoglobina encontrada dentre as cordocenteses realizadas na gestação
- parâmetros da gasometria fetal, obtidos antes da última transfusão
- idade gestacional ao nascimento, em semanas
- peso fetal ao nascimento, em gramas
- corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal

4.2.1 Fatores de prognóstico ecográfico e dopplerfluxométrico

Como fatores de prognóstico, avaliados ao exame ecográfico, utilizaram-se: a presença de hidropisia fetal antes das TIU e o ICF, obtidos antes da última transfusão conforme técnica descrita por Cabral *et al.*, 2008. O ponto de corte para considerá-lo alterado foi $ICF \geq 0,59$ (CABRAL *et al.*, 2008).

Como parâmetro dopplerfluxométrico empregou-se o PVS-ACM obtido, antes da última transfusão, conforme técnica descrita por Mari *et al.*, 2000.

Nem todos os fetos apresentam estas medidas, em função das mudanças de protocolo de acompanhamento da isoimunização, que ocorreram na última década.

4.2.2 Determinação da hemoglobina e gasometria

Os fetos considerados de alto risco para anemia fetal, de acordo com os critérios apresentados no QUADRO. 1, eram submetidos à cordocentese. Através deste procedimento obteve-se amostra de sangue fetal para determinação dos valores da hemoglobina conforme técnica descrita por Ferreira *et al.* (2009) e gasometria conforme técnica descrita por Krettli (2006). Todos os parâmetros da gasometria, realizada antes da última TIU, foram testados quanto ao seu valor de prognóstico para mortalidade perinatal.

QUADRO 1

Fatores de risco para anemia fetal

Alta suspeição de anemia fetal importante

História obstétrica de natimorto hidrópico

Teste de Coombs indireto > 1:128

Espectrofotometria 1A/1B/2A

Presença de Hidropisia

PVS-ACV alterado à dopplerfluxometria

ICF alterado

Nota: PVS-ACM: pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média ICF: índice cardiofemoral

4.2.3 Diagnóstico de anemia fetal

Neste estudo utilizou-se a curva de normalidade de hemoglobina fetal de Nicolaidis *et al*, (1988a). O déficit de hemoglobina foi obtido pela diferença entre a hemoglobina esperada e a encontrada para determinada idade gestacional, em desvio padrão (1 desvio padrão ~1 grama/dL).

4.2.4 Transfusão intrauterina

Fetos que apresentavam anemia grave de acordo com o protocolo do CEMEFÉ-HC-UFMG foram transfundidos (ANEXO A). O procedimento está descrito nos trabalhos do CEMEFÉ-HC-UFMG (CABRAL *et al.*, 2001; CABRAL *et al.*, 1993 b).

Para fins de análise como fator de prognóstico perinatal, considerou-se como complicações relacionadas ao procedimento as intercorrências presentes até sete dias após a punção que pudessem ser atribuídas a ela. Dividiu-se em

complicações imediatas (bradicardia, trombose de cordão) e tardias (amniorrexe, trabalho de parto pré-termo, óbito fetal até sete dias após o procedimento).

4.2.5 Mortalidade perinatal

Depois de obtidos os fatores de prognóstico confrontaram-se os dados com a ocorrência de mortalidade perinatal. O período perinatal foi considerado como o período compreendido entre 22 semanas completas de gestação e seis dias completos após o nascimento (BARBOSA *et al.*, 2009).

4.2.6 Método estatístico:

Os fatores prognósticos possivelmente associados ao óbito perinatal foram categorizados em três grupos descritos no QUADRO. 2, para garantir a independência entre as variáveis candidatas a compor a análise multivariada.

QUADRO 2

Fatores prognósticos de óbito perinatal segundo possíveis grupos de causa

Grupos de causa	Variáveis (fatores de prognóstico)
Relacionados à anemia	pH, PCO ₂ , PO ₂ , HCO ₃ , BE, SaO ₂ ICF, PVS-ACM Presença de Hidropisia Menor nível de hemoglobina encontrada dentre as cordocentese realizadas na gestação Nível de hemoglobina antes da primeira TIU (g/dL) Déficit de hemoglobina segundo curva de Nicolaidis <i>et al.</i> , 1988a, obtido antes da última TIU
Relacionados à prematuridade	Idade gestacional ao nascimento, em semanas Peso fetal, em gramas Uso de corticóide para maturação pulmonar
Relacionados ao procedimento transfusional	Presença de complicações transfusionais Número de transfusões Idade gestacional da primeira transfusão, em semanas Idade gestacional da última transfusão, em semanas

Nota: PVS-ACM: pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média, ICF: índice cardiofemoral, TIU: transfusão intrauterina

Inicialmente, cada fator de prognóstico de mortalidade perinatal foi testado individualmente através da análise de regressão logística univariada. Considerou-se significativo a associação do fator ao óbito perinatal cujo valor $p < 0,05$ (probabilidade de significância).

Em cada categoria de variável foi então escolhida apenas uma delas para representar o grupo de causas na composição da equação de regressão logística multivariada.

Para determinação da melhor equação, cuja resposta foi a presença ou ausência do óbito perinatal (parâmetro logístico) e seus determinantes, empregou-se a metodologia *best subsets*. A melhor equação foi escolhida a partir do maior valor do R^2 ajustado (coeficiente de determinação ajustado). A equação foi considerada

válida quando a probabilidade de significância do teste de hipóteses, da nulidade dos coeficientes da equação, era $< 0,05$. Foram obtidos os seguintes parâmetros para cada variável desta equação: coeficiente de regressão, coeficiente de regressão padronizado (z score), teste de hipóteses para nulidade do coeficiente de regressão (valor p), razão de chances e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Considerou-se estatisticamente significativo o fator de prognóstico, cujo valor $p \leq 0,05$ e intervalo de confiança que não passou pela unidade (1). O coeficiente padronizado foi empregado para análise comparativa da importância relativa das variáveis preditoras do óbito, uma vez que se tratam de variáveis definidas em unidades distintas.

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

4.3 Normalização da dissertação

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

4.4 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da UFMG sob o número 113-07. Todas as gestantes acompanhadas participaram voluntariamente, respeitados os princípios para pesquisa em seres humanos, sendo informadas sobre os objetivos do trabalho e tendo assinado o termo de consentimento pós-informado.

5. RESULTADOS

A taxa global de mortalidade perinatal encontrada na isoimunização materna do CEMEFE-HC-UFMG, no período de 1999 - 2009 foi de 11,1% (36 óbitos em 325 gestações). Considerando-se apenas o grupo de fetos transfundidos, a taxa de mortalidade perinatal foi de 18,1% (25 óbitos em 138 fetos), sendo a maioria no período intraútero (TABELA 4). No grupo de fetos não transfundidos, a taxa de mortalidade foi de 5,9% (11 óbitos em 187 gestações). Quatro fetos transfundidos não foram incluídos no cálculo das taxas de mortalidade, pois não foi possível determinar os seus resultados perinatais.

TABELA 4

Mortalidade fetal, neonatal precoce e perinatal nas gestações incluídas no estudo

Tipo de óbito	n	Taxa mortalidade
Fetal	18/138	13 %
Neonatal precoce	07/120	5,8 %
Perinatal	25/138	18,1 %

A taxa de hidropisia à admissão no grupo de fetos transfundidos incluídos no estudo foi de 34,4 % (44 em 128 gestações).

Dentre as 329 gestações acompanhadas no CEMEFE-HC-UFMG por isoimunização materna, entre 1999-2009, 142 (43,2%) foram tratadas com TIU. A taxa de complicação transfusional no grupo de fetos incluídos no estudo foi 9,5% por procedimento (29 em 305 TIU). Conforme apresentado na TABELA. 5, a principal complicação neste estudo foi a bradicardia fetal correspondendo a 31% (9 em 29) das complicações.

TABELA 5
Descrição das complicações transfusionais ocorridas nos fetos incluídos no estudo

Classificação das complicações	Tipos de complicação	n	%
Imediatas 12/29 (41,3 %)	Bradicardia fetal	9/305	3
	Trombose de cordão umbilical	3/305	1
Tardias 17/29 (58,7 %)	Amniorrexe prematura	4/305	1,25
	Trabalho de parto pré-termo	4/305	1,25
	Corioamnionite	3/305	1
	Morte fetal até sete dias do procedimento	6/305	2
Total	---	29/305	9,5%

Neste estudo tentou-se associar fatores de prognóstico para mortalidade perinatal em fetos transfundidos. Realizamos inicialmente análise univariada para verificar a existência de associação entre óbito perinatal e os fatores prognósticos, isoladamente.

Na TABELA. 6 apresentam-se os fatores relacionados à prematuridade como determinantes de óbito perinatal. Pode-se verificar que a idade gestacional ao nascimento associou-se ao óbito perinatal. Tanto as variáveis uso de corticóide como peso fetal ao parto não apresentaram associação significativa com o evento estudado ($p=0,99$ e valor p incalculável, respectivamente). Desta forma, a idade gestacional ao parto, em semanas, foi escolhida para representar o grupo prematuridade na análise multivariada ($p < 0,0001$).

TABELA 6
Fatores de prognóstico para o óbito perinatal relacionados à prematuridade
avaliados neste estudo

Fator	n	Média ± DP	Coeficiente	Razão de Chance	Intervalo de Confiança	Valor p
IG ao nascimento (semanas)	117	30,9 ± 3,1	- 0,72	0,49	0,36 - 0,65	< 0,0001*
Peso ao nascimento (gramas)	123	2211,8 ± 590,1	- 0,002	1,0	**	**
Corticóide (Não)	128	---	21,1	---	---	0,99

Nota: IG: idade gestacional, DP: desvio padrão, * significativo, ** incalculável

Na TABELA 7 apresentam-se os fatores relacionados à TIU que poderiam determinar o óbito perinatal. Conforme é possível observar nessa tabela, tanto a idade gestacional na última transfusão como a presença de complicações na TIU, mostraram-se determinantes do óbito perinatal à análise univariada ($p=0,006$ e $p<0,0001$, respectivamente). Por outro lado, nem o número total de transfusões, nem a idade gestacional da primeira transfusão foram estatisticamente significativos como determinantes de óbito nesta análise. A presença de complicações nas transfusões foi a variável que apresentou melhor associação ao óbito perinatal ($p < 0,0001$) e por este motivo representou este grupo na análise multivariada.

TABELA 7
Fatores prognósticos para óbito perinatal, relacionados ao procedimento transfusional avaliados neste estudo

Fator	n	Média ± DP	Coeficiente	Razão de Chance	Intervalo de Confiança	Valor p
CT presente	128	---	2,51	12,31	4,52 - 33,54	<0,0001*
Número de TIU	128	2,38 ± 1,36	-0,09	0,91	0,65 - 1,27	0,58
IG primeira TIU (semanas)	120	27,96 ± 3,76	-0,05	0,95	0,84 - 1,07	0,38
IG última TIU (semanas)	128	30,9 ± 3,1	-0,20	0,82	0,71 - 0,94	0,006*

Nota: CT: complicação transfusional; IG: idade gestacional, TIU: transfusão intrauterina. DP: desvio-padrão, * significativo

Na TABELA 8 encontra-se a análise dos fatores de prognóstico relacionados à anemia fetal. Conforme se pode observar, excetuando-se os parâmetros gasométricos ($p > 0,05$), todos os outros fatores relacionados à anemia fetal mostraram-se estatisticamente significativos na predição do óbito perinatal, à análise univariada. Considerou-se que o déficit de hemoglobina obtido no momento mais próximo ao parto seria o parâmetro mais adequado para representar este grupo de variáveis, uma vez que este é o parâmetro utilizado para indicação de TIU. O déficit de hemoglobina na última transfusão, segundo a curva de referência proposta por Nicolaidis *et al.* (1988a), apresentou boa associação ao óbito perinatal ($p = 0,001$).

TABELA 8
Fatores prognósticos para óbito perinatal, relacionados à anemia avaliados neste estudo

Fator	n	Média DP	Coefficient e	Razão de Chance	Intervalo de Confiança	Valor p
Hb na primeira cordocentese (g/dL)	127	9,3 ± 4,3	-0,31	0,74	0,63 - 0,86	< 0,0001*
Menor hb na gestação (g/dL)	127	8,7 ± 3,4	-0,33	0,72	0,61 - 0,85	< 0,0001*
Déficit Hb na última TIU (g/dL)	127	4,1 ± 3,8	0,24	1,28	1,11 - 1,47	0,001*
Hidropisia	128	...	2,03	7,62	2,86 - 20,29	<0,0001*
ICF antes da última TIU	127	0,63 ± 0,13	0,06	1,06	1,02 - 1,10	0,003*
PVS ACM antes da última TIU (MoM)	107	1,29 ± 0,61	1,9	6,72	2,32 - 19,41	< 0,0001*
pH	117	7,37 ± 0,09	-3,9	0,02	0,00 - 1,89	0,09
pCO ₂	117	36,5 ± 10,7	-0,02	0,98	0,93 - 1,03	0,41
PO ₂	117	34,4 ± 12,0	-0,01	0,99	0,95 - 1,03	0,56
SaO ₂	112	60,8 ± 19,6	-0,01	0,99	0,97 - 1,02	0,51
HCO ₃	113	20,6 ± 4,0	0,03	1,03	0,92 - 1,16	0,59
BE	117	-4,5 ± 6,9	0,0002	1,0	0,94 - 1,07	0,99

Nota: * significativo, Hb: hemoglobina, TIU: transfusão intrauterina, ICF: índice cardiofemoral, PVS-ACM: pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média, Mom: múltiplos da mediana.

Para realizar a análise multivariada utilizou-se o melhor parâmetro de cada grupo de possíveis fatores determinantes do óbito perinatal: a idade gestacional ao nascimento, a presença de complicações secundárias ao

procedimento e o déficit de hemoglobina segundo a curva de referência proposta neste estudo, na última TIU.

Em seguida, empregando-se a técnica estatística do *best subsets* obteve-se a melhor combinação de parâmetros capaz de explicar a presença ou ausência do óbito perinatal. Em anexo encontra-se TABELA. 10 (ANEXO B) com o resultado da melhor combinação estatística de parâmetros selecionados em cada grupo de causa.

O resultado da análise multivariada, apresentado na TABELA. 9, mostra a melhor combinação de parâmetros de predição do óbito perinatal: idade gestacional do parto (coeficiente padrão -3,56; $p < 0,0001$), presença de complicação transfusional (coeficiente padrão 2,41; $p = 0,016$) e déficit de hemoglobina na última cordocentese (coeficiente padrão 2,13; $p = 0,033$) foram estatisticamente significativos na predição do óbito perinatal, em fetos submetidos à TIU. A prematuridade foi o principal fator determinante de perda perinatal (coeficiente padrão -3,56; $p < 0,0001$), entre as variáveis estudadas. (TABELA. 9).

TABELA 9

Análise logística multivariada dos fatores prognósticos para óbito perinatal na isoimunização materna

Fatores determinantes selecionados	n	Coeficiente	Coeficiente padronizado (z)	Razão de chances	Intervalo de confiança	Valor p
CT	116	1,62	2,41	5,04	1,35 - 18,84	0,016*
IG ao nascimento (semanas)	116	- 0,59	-3, 56	0,56	0,40 - 0,77	>0,0001*
Déficit hb na última TIU (g/dL)	116	0,16	2,13	1,35	1,01 - 1,35	0,033

Nota: valor p da equação de regressão $< 0,0001$, * significativo CT: complicação transfusional; IG: idade gestacional, TIU: transfusão intrauterina, hb: hemoglobina

6. DISCUSSÃO

A doença hemolítica perinatal é a principal causa de anemia fetal (CABRAL, 2005c). Encontra-se registrado no DATA-SUS, entre outubro de 2008 e outubro de 2009, 2427 casos no país (BRASIL 2010). Considerando a média de 3.000.000 de partos/ano no Brasil (RIPSA, 2007), a prevalência estimada de gestações complicadas pela doença hemolítica perinatal no Brasil é atualmente de 0,08%, taxa provavelmente subestimada (LOBATO *et al.*, 2008a). Apesar de sua relativa baixa prevalência, a morbi-mortalidade relacionada à anemia fetal e neonatal é expressiva, principalmente quando não tratada de forma adequada (BOWMAN, 1997; CABRAL *et al.*, 1993 a; SWINHOE *et al.*, 1990).

Estudos científicos observacionais do tipo coorte que abordam longos períodos de tempo, como foi o caso desta dissertação, apresentam como grande vantagem a inclusão de grande número de pacientes, o que viabiliza a análise de doenças menos prevalentes, como é o caso da isoimunização materna. Por outro lado, o modelo de estudo científico retrospectivo apresenta algumas desvantagens metodológicas, tais como dificuldades na obtenção de dados dos pacientes, mudanças de protocolo no acompanhamento das doenças durante a pesquisa e perdas no seguimento de casos estudados.

Durante esta dissertação houve dificuldades importantes na coleta de dados de fetos transfundidos em período anterior a 2007 e na confecção de banco de dados com tantas variáveis. Foram necessárias as exclusões de 14 casos (48 TIU), devido à falta de informações registradas em prontuários, principalmente, relativos aos procedimentos transfusionais, a idade gestacional, ou ao resultado perinatal. Outro obstáculo encontrado foram as mudanças de protocolo que ocorreram no acompanhamento da isoimunização materna, em todo o mundo, neste período. O principal exemplo foi a introdução dos métodos não invasivos, de forma definitiva, na predição da anemia fetal. Por estes motivos, não obtivemos todas as variáveis analisadas, de todos os casos incluídos no estudo. O ponto positivo desta dissertação foi, paradoxalmente, o longo período do estudo (1999-2009), pois nos permitiu reunir uma amostra expressiva de fetos transfundidos, o que viabilizou a análise multivariada envolvendo vários fatores prognósticos de óbito perinatal. Este estudo incluiu um total 305 TIU por isoimunização, casuística rara na literatura mundial da doença hemolítica perinatal.

No período estudado, as taxas de mortalidade perinatal, fetal e neonatal precoce foram respectivamente de 18,1%, 13% e 5,8%. Van Kamp *et al* (2001), em análise incluindo 210 fetos, encontraram taxa global de mortalidade (período fetal e neonatal) de 8% para fetos transfundidos. Entretanto, quando os fetos apresentaram hidropisia grave, esta taxa elevou-se para 45%. Em sua publicação, a taxa de hidropisia à primeira TIU foi de 35% (80/210). O autor classificou a hidropisia em leve (presença de halo de ascite isolada ou associada a derrame pericárdico) e grave (presença de ascite importante isolada ou associada à presença de outros derrames cavitários) (VAN KAMP *et al.*, 2001). Acreditamos que a diferença de mortalidade encontrada entre o estudo da Universidade de Leiden e o nosso possa estar relacionada com a gravidade dos casos analisados. Em nossa amostra, a hidropisia esteve presente em 34,4% dos fetos à primeira TIU, e ela foi definida como presença de excesso de líquido em duas ou mais cavidades. Se este conceito fosse aplicado ao grupo de estudo de van Kamp *et al* (2001) sua taxa de hidropisia seria no máximo de 18,1% (38/210), pois dos 80 fetos hidrópicos do estudo, 52,5% (42/80) foram classificados como portadores de hidropisia leve. Portanto, a gravidade dos casos acompanhados em nosso serviço foi maior, já que van Kamp *et al.* (2001) não encontraram diferença entre as taxas de mortalidade do grupo de fetos hidrópicos leves e não hidrópicos.

O presente estudo reforça observações prévias, baseadas na experiência do CEMEFE-HC-UFMG, do efeito sinérgico e deletério da associação entre anemia fetal e prematuridade. Os resultados de nossa pesquisa apontam a idade gestacional ao nascimento como o principal fator determinante de mortalidade perinatal nos fetos comprometidos pela doença hemolítica perinatal.

No final da década de 1950, na era pré-TIU, foi proposto por Chown a interrupção prematura da gestação como forma de viabilizar o tratamento extrauterino do feto gravemente anêmico (BOWMAN, 1997), uma vez que aproximadamente 10% dos fetos tornavam-se hidrópicos após 32 semanas de gestação (BOWMAN *et al.*, 1977,1998). Esta conduta melhorou, à época, a sobrevivência dos recém-nascidos acometidos pela doença hemolítica perinatal (BOWMAN, 1997). Com o advento do tratamento através da TIU, surgiu a possibilidade de corrigir a anemia fetal intraútero e assim permitir o prolongamento da gestação (CABRAL, 2005c; LILEY, 1963; TONGSONG *et al.*, 2006). Entretanto, optou-se, por várias décadas, manter o princípio da interrupção da gestação dos fetos transfundidos por

volta da 32ª semana de gravidez. Nos últimos anos, alguns autores, percebendo o impacto da prematuridade nestes fetos, começaram a sugerir o prolongamento destas gestações além das 32 semanas (BRENNAND, 2008; MOISE, 2008b; KLUMPER *et al.*, 2000; SCHUMACHER, 1996). No CEMEFE-HC-UFMG, há mais de uma década, propõe-se o parto com 34 semanas para os fetos transfundidos (CABRAL *et al.*, 1993a).

Este estudo apóia a conduta de que os procedimentos transfusionais sejam realizados até o limite de 34 semanas, momento que achamos oportuno para interrupção da gestação, uma vez que há diminuição da morbi-mortalidade perinatal relacionada à prematuridade e não se expõe o feto, desnecessariamente, à hipóxia após este período. Aguardamos publicações dos serviços de referência de isoimunização materna a respeito da mortalidade perinatal, para comparação de tais achados.

A TIU é procedimento salvador nos casos de fetos gravemente anêmicos. (SKUPSKI *et al.*, 1996). Ela melhora a sobrevida fetal, como também a morbidade relacionada à anemia (CABRAL, 2005c; GRAB *et al.*, 1999; HARPER *et al.*, 2006), seja pela correção da anemia e hipóxia, seja pelo prolongamento da gestação até o momento oportuno de interrupção (CABRAL, 2005c). Entretanto a TIU não é isenta de riscos e em nosso estudo as complicações transfusionais foram um dos fatores determinantes de mortalidade perinatal. A presença de complicação transfusional aumentou em cinco vezes a chance de morte perinatal.

As taxas de complicação na TIU encontradas na literatura são variadas (SCHUMACHER, 1996). Estas variações dependem: dos critérios utilizados para definir complicação transfusional, da experiência do serviço e do número de fetos hidrópicos tratados (VAN KAMP *et al.*, 2005; SCHUMACHER *et al.*, 1996; CABRAL *et al.*, 2001).

Van Kamp *et al.* (2005) no maior estudo sobre complicações transfusionais da literatura mundial classificou as complicações em dois grupos: aquelas relacionadas ao procedimento; grupo de casos no qual o estado fetal era considerado “satisfatório” antes da TIU; e as não relacionadas ao procedimento; grupo de casos em que o estado fetal era considerado “comprometido” antes do procedimento. O autor encontrou taxas de complicação relacionadas ao procedimento de 3,1% com taxa de perda de 1,6% (12/740) por procedimento. No grupo de complicações não relacionadas ao procedimento a taxa de complicação foi

de 2,4 % e taxa de perda de 2% (15/740) por procedimento. O número de fetos hidróticos, segundo o autor, à primeira transfusão, foi de 38%, e a idade gestacional média à primeira TIU foi de 27,1 semanas. O autor não definiu o critério de hidropisia utilizado neste estudo.

Em nossa casuística, a taxa de complicação foi de 9,5%, com taxa de perda de 3,2% (10/305 TIU) por procedimento. A taxa de hidropisia fetal foi de 34,4% e a idade gestacional à primeira TIU foi de 27,8 semanas. Nossas taxas de complicações e perdas estão bem acima daquelas apresentadas por van Kamp *et al.* (2005). Contudo, algumas considerações devem ser ressaltadas ao comparar os resultados díspares entre estes estudos.

A primeira consideração relaciona-se à definição de complicação transfusional. Em nosso estudo, foi considerada complicação da TIU o óbito fetal nos primeiros sete dias após o procedimento, inclusive nos casos em que os fetos já estavam gravemente anêmicos (“comprometidos”) no momento da transfusão. Acredita-se que ocorre sobrecarga cardiovascular fetal após o procedimento (MOISE, 2008b; LOPES *et al.*, 2002; LOBATO *et al.*, 2007). Esta alteração é reconhecidamente causa de óbito, principalmente em fetos hidróticos (RADUNOVIC *et al.*, 1992), e, portanto, acreditamos que deva ser considerada como complicação transfusional, pois a sobrecarga volumétrica não ocorreria se não fosse a TIU. Se excluíssemos de nossa casuística este grupo de fetos, seis casos de óbito fetal pós-transfusional não poderiam participar de nossos cálculos, pois todos estavam hidróticos à TIU. Assim, nossa taxa de perda por procedimento seria de 1,3% (4/305), menor do que aquela encontrada por van Kamp (2005) em qualquer um de seus grupos de complicação.

Outro aspecto não descrito nas complicações do estudo de van Kamp *et al.* (2005) é a presença de bradicardia fetal reversível como complicação transfusional. Em nosso estudo, a bradicardia foi a principal complicação encontrada (9/29). Se fôssemos excluir as bradicardias reversíveis (bradicardia que não necessitou de cesariana de urgência) presentes em nosso estudo, teríamos que excluir mais outros sete casos de nossa casuística de complicações relacionadas à TIU. Portanto, é provável que os diferentes conceitos de complicação transfusional utilizados entre os dois trabalhos sejam os responsáveis, em parte, pela diferença entre os resultados encontrados. Observa-se, assim, que os procedimentos transfusionais trazem riscos importantes para o feto, mesmo em serviços de referência no tratamento de gestações complicadas pela isoimunização materna.

A maioria das variáveis relacionadas à anemia mostraram-se boas preditoras do óbito, tais como: o déficit de hemoglobina na última transfusão, a hemoglobina fetal à primeira cordocentese, a menor hemoglobina encontrada na gestação, a hidropisia fetal, o ICF e o PVS-ACM. Entretanto, foi necessária a escolha de apenas um fator desta categoria de variáveis para realização da análise multivariada. A opção do uso do déficit de hemoglobina na última transfusão foi determinada pela sua relevância na prática clínica. O déficit de hemoglobina é empregado para determinar o grau de anemia e orientar o volume infundido em cada transfusão (SANTIAGO *et al.*, 2008). A proximidade do momento do desfecho perinatal foi outra razão da escolha do déficit de hemoglobina na última transfusão. Acreditamos que com isto estaríamos reduzindo o viés da análise.

Apesar de atraente a idéia de se utilizar uma variável numérica que representasse a gravidade da anemia fetal quando da primeira transfusão esbarramos na sua distância do desfecho perinatal como também nas dificuldades de obtenção de dados, comuns aos estudos retrospectivos, e que nos impediram de obter o déficit de hemoglobina na primeira cordocentese em todos os casos.

Na análise multivariada, o déficit de hemoglobina fetal na última transfusão foi o terceiro fator em importância entre as três variáveis escolhidas na determinação do óbito perinatal. Este resultado nos surpreendeu, uma vez que esperávamos que o grau de anemia fetal próximo ao desfecho fosse o fator prognóstico mais relevante. Contudo, alguns aspectos podem justificar este achado. Os fetos envolvidos no estudo eram politransfundidos e, portanto, com sangue do tipo adulto em sua circulação. Não existem trabalhos publicados que expliquem claramente o motivo de TIU sucessivas não modificarem, de forma importante, o déficit de hemoglobina fetal. Apesar disso, resultados de pesquisas desenvolvidas no CEMEFÉ-HC-UFMG mostram que a TIU melhora a hipóxia fetal, apesar de não corrigir o grau de anemia como se esperava (PEREIRA, 2008). Também a substituição de hemácias do tipo fetal por hemácias do tipo adulto parece melhorar o prognóstico neonatal (CABRAL *et al.*, 1996). Outro aspecto que deve ser abordado é o fato de que transfusões em torno de 34 semanas de gestação estavam próximas do momento da interrupção. Em nosso serviço os recém-nascidos anêmicos recebem terapêutica precoce e agressiva no combate à anemia e hiperbilirrubinemia.

No que se refere aos parâmetros gasométricos, era de se esperar que quanto maior a anemia, mais graves seriam as alterações do equilíbrio ácido-básico e maiores as chances de mortalidade perinatal. Entretanto, nenhum dos parâmetros da gasometria mostrou-se estatisticamente significativo na análise. Sabe-se que as transfusões sucessivas modificam a hemodinâmica fetal e o perfil das trocas gasosas intraútero (NOMURA *et al.*, 2003; LOPES *et al.*, 2002; SCHUMACHER *et al.*, 1996). Poucos são os estudos disponíveis na literatura mundial a respeito das adaptações do equilíbrio ácido-básico dos fetos gravemente anêmicos e do impacto da TIU na leitura da gasometria fetal. Também não há trabalhos que associem tais alterações a mortalidade perinatal na isoimunização materna. Soothill *et al.* (1987) demonstraram que alterações no pH no sangue de cordão ocorriam apenas em fases muito avançadas da anemia fetal, quando a hemoglobina de sangue de cordão era < 4g/dL. Nomura *et al.* (2003); Vandenbussche *et al.* (1998), Nicolini *et al.* (1988) e Soothill *et al.* (1988) descreveram mudanças em vários parâmetros da gasometria após TIU, em função, principalmente, das diferentes propriedades do sangue adulto transfundido quando comparado ao sangue fetal.

É provável que tanto estas alterações gasométricas quanto as adaptações fetais às TIU sejam responsáveis pelas mudanças na leitura e interpretação da gasometria pós-transfusional. Devemos lembrar que os fetos envolvidos no estudo foram submetidos a número variável de transfusões (variação entre 1 e 6 TIU) e que, portanto, apresentavam diferentes volumes de sangue adulto na sua circulação. Pontua-se ainda que apenas poucos fetos, no estudo, apresentavam níveis de hemoglobina pré-transfusional tão críticos quanto aqueles determinados por Soothill *et al.* (1988) como capazes de alterar o pH fetal. Estas características dos casos estudados podem justificar a ausência de associação da mortalidade perinatal com a gasometria fetal, nos fetos transfundidos. São ainda necessárias mais pesquisas específicas sobre o impacto da TIU no equilíbrio ácido-básico do feto transfundido.

Esperava-se que o peso fetal apresentasse o mesmo padrão de associação estatística ao óbito perinatal daquele encontrado para a idade gestacional ao nascimento, pois quanto menor a idade gestacional, menor o peso fetal. Contudo, o peso não se associou ao óbito perinatal como ocorreu com o fator idade gestacional ao nascimento. Em análise mais cuidadosa, os fetos mais gravemente anêmicos, portanto, com maior chance de óbito, estavam hidróticos,

condição esta que aumenta o peso corporal do concepto. Isto dificulta a análise do peso corporal como fator de prognóstico, já que a hidropisia esteve presente em 34,4% dos fetos estudados.

Inicialmente, podia-se esperar que quanto menor a idade gestacional da primeira transfusão e maior o número de TIU, mais graves seriam os casos e assim maiores seriam suas chances de óbito. Entretanto, nossos resultados refletem a característica multifatorial do prognóstico da mortalidade perinatal do feto anêmico. Pois, mais importante do que a precocidade da hemólise intraútero é: o diagnóstico e tratamento precoce nos casos de doença hemolítica perinatal grave, e a opção de tratamento com a infusão de menores volumes de sangue por TIU, em múltiplos procedimentos, a despeito do seu risco (SKUPSKI *et al.*, 1996, CABRAL, 2009, SCHUMACHER *et al.*, 1996). Isto justifica o achado desta tese de que a TIU precoce e múltipla não aumenta a chance do óbito perinatal.

Já no que diz respeito à ausência do uso do corticóide para maturação pulmonar do concepto, esta variável também não se correlacionou com a mortalidade perinatal. É possível explicar o achado pelo fato de que os fetos com melhor prognóstico nasciam após 34 semanas de gestação e que a maioria das interrupções emergenciais não levou ao óbito. Embora a ausência do corticóide não tenha sido estatisticamente significativa na determinação do óbito, não se pode ignorar o fato de que a idade gestacional ao nascimento foi o principal preditor de óbito perinatal e de que são maiores as taxas de morbidade pulmonar em recém-nascidos transfundidos (LILEY, 1997). Parece haver um retardo na maturação pulmonar nos fetos gravemente anêmicos (QUINLAN *et al.*, 1984). Devemos ainda ressaltar: a melhora na assistência pós-natal, que ocorreu nos últimos anos, bem como na condução do recém-nascido prematuro, e a grande experiência do grupo de pediatras do nosso serviço na condução pós-natal dos recém-nascidos acometidos pela doença hemolítica perinatal. Por estes motivos, reafirmamos a importância da maturidade pulmonar nos fetos acometidos pela doença hemolítica perinatal, e incentivamos o uso do corticóide em gestações complicadas por isoimunização materna até 36 semanas, como já preconizamos há mais de meia década.

Os resultados do estudo assim confirmaram algumas de nossas suspeitas anteriores à pesquisa, a saber: a idade gestacional do parto, as complicações transfusionais e o déficit de hemoglobina na última transfusão seriam determinantes

na mortalidade perinatal nas gestações complicadas pela isoimunização materna. Por outro lado, vários fatores que inicialmente pareciam importantes para o óbito perinatal não se mostraram estatisticamente significativos em nossa análise. Dentre eles podemos citar a gasometria da última TIU (em destaque), o número de TIU, a idade gestacional da primeira TIU e o peso fetal.

Pelo exposto, ainda existem várias lacunas a serem preenchidas no estudo da isoimunização materna. Poderiam ser realizados mais estudos que abordassem o impacto das TIU até 34 semanas (avaliando risco x benefício), o melhor momento da interrupção destas gestações, o prognóstico a médio e longo prazo destes fetos, as modificações fisiopatológicas provocadas pelo sangue do tipo adulto infundido no feto anêmico, como também impacto uso do corticoterapia até 36 semanas na gestante isoimunizada. Dever-se-ia incentivar ainda a pesquisa de técnicas não invasivas de tratamento da anemia fetal.

Estas pesquisas idealmente deveriam ser multicêntricas e com protocolos padronizados, a fim de eliminar os vieses, tão comuns nas publicações da doença hemolítica perinatal, que são o reduzido número de casos e as mudanças de protocolo no acompanhamento destas gestações.

Finalizando, esta dissertação trata-se de estudo inédito, cuja realização só foi possível por ser o CEMEFE-HC-UFMG um serviço de referência no tratamento do feto anêmico por isoimunização materna há várias décadas.

7. CONCLUSÃO

O principal fator determinante da mortalidade perinatal em fetos transfundidos foi a prematuridade, representada pela idade gestacional ao nascimento. A presença de complicações transfusionais e gravidade da anemia foram também significativas como marcadores de prognóstico do óbito perinatal.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDRADE, T. S. *Correlação entre o índice Cardiofemoral e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas*. 2007. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
2. APOCALYPSE, I. G. M. *Desenvolvimento de um escore de exames não invasivos para a predição da anemia fetal*. 2003. 141f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.
3. BAHADO-SINGH, R. *et al.* A new splenic artery Doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.180, n.1, p. 49-54, jan. 1999.
4. BAHADO-SINGH, R. *et al.* Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.182, n.5, p.1222-1226, maio 2000.
5. BAIOSCHI, E.; NARDOZZA, L. M. Aloimunização. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 31, n. 6, p. 311-319, jun. 2009.
6. BARBOSA, A.S.; LAGE; E.M.; Indicadores de saúde materna e perinatal. *In CABRAL, A. C. V. Fundamentos e prática em Obstetrícia*. São Paulo: Ed. Atheneu, 2009. p 65-9.
7. BONOMI, B. A. *Avaliação do diâmetro biventricular externo do coração fetal como marcador de insuficiência cardíaca na anemia grave*. 2007. 104 f. Dissertação (Mestrado Saúde da Mulher) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
8. BOWMAN, J. M. *et al.* Rh isoimmunization, Manitoba 1963-75. *Can. Med. Assoc. J.*, Ottawa, v.116, n.3, p. 282-284, fev. 1977.
9. BOWMAN, J. M. RhD hemolytic disease of the newborn. *N. Engl. J. Med.*, v.339, n. 24, p.1775-1777, dez. 1998.
10. BOWMAN, J. M. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin. Perinatol*, v.21, n.1, p.39-44, fev. 1997.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. *Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação* – Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em 02 de fev.2010.
12. BRENNAND, J.; CAMERON, A. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, v.22, n.1, p.15-29, fev. 2008.

13. CABRAL, A. C. *et al.* Isoimunização materna pelo fator Rh: Histórico e perspectiva. *Femina*, v. 28, n. 4, p. 205-207, maio 2000.
14. CABRAL, A. C. V. *et al.* Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v. 100, n. 1:, p.60-64, jan. 2008.
15. CABRAL, A. C. V. *et al.* Estudo das causas da isoimunização materna por antígenos eritrocitários entre gestantes acompanhadas no serviço de medicina fetal do HC-UFMG. *Rev. Méd. Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 15, n. 1, p. 10-12, jan. 2005a.
16. CABRAL, A. C. V. *et al.* Transfusão sanguínea fetal: experiência do centro de medicina fetal da UFMG. *Rev. Méd. Minas Gerais*, v. 3, n. 3, p. 2-3, jul. 1993a.
17. CABRAL, A. C. V. *et al.* Valor do teste de Kleihauer no prognóstico neonatal em fetos transfundidos. *J. Bras. Ginecol.*, v. 106, n. 3, p. 51-53, mar. 1996.
18. CABRAL, A. C. V. *et al.* Índice cárdio-femoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, vol. 27, n. 8, p. 450-455, ago. 2005b.
19. CABRAL, A. C. V. *et al.* Transfusão Intra-uterina na isoimunização materna pelo Fator Rh. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, vol. 23, n. 5, p. 299-303, jun. 2001.
20. CABRAL, A. C. V. *Medicina Fetal: o feto como paciente*. Belo Horizonte: COOPMED Ed. Médica, 2005c. 306 p.
21. CABRAL, A. C. V.; LEITE, H. V. Transfusão intra-uterina: três décadas de evolução. *Femina*, v. 21, n.3, p. 360-363, abr. 1993b.
22. CABRAL, A. C. *et al.* Evolução tardia de fetos anêmicos submetidos à Transfusão Intra-útero. *Femina*, v. 33, n. 3, p. 215-217, mar. 2005d.
23. CABRAL, A. C.; LIMA, M. I. M.; CÔRREA, M. D. Alguns aspectos da profilaxia da isoimunização materna pelo fator Rh. *Femina*, v. 15, n.8, p. 661-664, ago 1987.
24. CABRAL, A.C.V.; LEITE H.V. Terapia fetal. *In* CABRAL, A. C. V. Fundamentos e prática em Obstetrícia. São Paulo: Ed. Atheneu, 2009a. p.581-587.
25. CABRAL, A.C.V; PEREIRA A.K. Isoimunização materna pelo fator Rh. *In* CABRAL, A. C. V. Fundamentos e prática em Obstetrícia. São Paulo: Ed. Atheneu, 2009b. p.367-372.
26. CASTRO E SILVA, J. G. *Correlação entre o valor da hemoglobina fetal e o perfil gasométrico em fetos de gestações complicadas por isoimunização Rh*. 85 f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

27. CÔRREA, Jr. M. D. *et al.* Influence of Fetal Anemia on Fetal Splenic Artery Doppler in Rh-Alloimmunized Pregnancies. *Fetal Diagn. Ther.*, v. 25, n. 1, p.3-7, ago. 2009.
28. DIAMOND, L. K.; BLACKFAN, K. D.; BATY, J. M. Erythroblastosis fetalis and his association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J. Pediat.*, v. 1, p. 269, 1932. *apud* LAGE, M. L. Estudo das alterações hemodinâmicas dos fetos nas gestações isoimunizadas. 2004. 120f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
29. FERREIRA, A. L. *et al.* Relationship between cardiofemoral Index and the plasma concentration of brain natriuretic peptide in anemic fetuses associated with Rh alloimmunization. *Arch. Gynecol. Obstet.*, v. 279, n. 3, p. 335-339, Mar. 2009.
30. FOROUZAN, I. Hydrops fetalis: recent advances. *Obstet. Gynecol. Surv.*, v. 52, n. 2, p.130-138, Fev. 1997.
31. FRANÇA, J. L.; VASCONCELOS, A. C. *Manual para Normalização de Publicações Técnico-Científicas*. 8. ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2009. 258p.
32. FREDA, V. J.; GORMAN, J. G.; POLLAK, W. Rh factor: prevention of isoimmunization and clinical Trial on mothers. *Science*, v. 151, p. 828-30, 1966.
33. GRAB, D. *et al.* Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. *Obstet. Gynecol.*, v. 93, n. 2, p. 165-168, Feb. 1999.
34. HANAN, M. Z. *et al.* Correlação entre medidas ultra-sonográficas do coração e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes aloimunizadas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 30, n. 7, p. 341-348, jul. 2008.
35. HARMAN, C. R. *et al.* Intrauterine transfusion-intraperitoneal versus intravascular approach: a case-control comparison. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 162, n. 4, p. 1053-1059, Apr. 1990.
36. HARPER, D. C. *et al.* Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 195, n. 1, p. 192-200, jul. 2006.
37. HOWE, D. T.; MICHAILIDIS, G. D. Intraperitoneal transfusion in severe, early-onset Rh isoimmunization. *Obstet. Gynecol.*, v. 110, n. 4, p. 880-884, out. 2007.

38. HURLEY, P. A. Rhesus disease and non-immune hydrops. *Curr. Obstet. Gynecol.*, v. 13, n. 4, p. 197-204, ago.2003.
39. KLUMPER, F. J. *et al.* Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, v. 92, n. 1, p. 91-96, set. 2000.
40. KRETTLI, W. S. C. *Correlação entre o índice cardiofemoral e o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização.* 2006. 106 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.
41. KUMAR, S.; REGAN, F. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. *BMJ*, v. 330, n. 7502, p. 1255-8, maio 2005.
42. LAGE, E. M.; CABRAL, A. C. V.; LEITE, H. V. Fluxo no ducto venoso e na veia cava inferior dos fetos em gestações isoimunizadas. *Rev. Assoc. Méd. Bras.*, vol. 52, n. 5, p. 328-332, set. 2006.
43. LAGE, M. L. *Estudo das alterações hemodinâmicas dos fetos nas gestações isoimunizadas.* 2004. 120f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
44. LEITE, J. M. B. *Correlação entre os parâmetros gasométricos e o grau de anemia em fetos de mães isoimunizadas.* 2007. 96 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
45. LILEY, A. W. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *BMJ*, v. 2, n. 5365, p. 1107-1109., nov. 1963.
46. LILEY, A. W. The development of the idea of fetal transfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 111, n. 2, p. 302-304, set. 1971.
47. LILEY, H. G. Rescue in inner space: management of Rh hemolytic disease *J. Pediatr.*, v. 131, n. 3, p. 340-342, set. 1997.
48. LIMA, M. I. M.; CABRAL, A. C. V.; CÔRREA Jr, M. D. Padrão cardiotocográfico em relação a hemoglobina do cordão, de pacientes isoimunizadas pelo fator Rh. *J. Bras. Ginecol.*, v. 100, n. 1-2, p. 21-23, fev. 1990
49. LOBATO, G.; REICHENHEIM, M. E.; COELI, C. M. Sistema de informações hospitalares do sistema único de saúde (SIH-SUS): uma avaliação preliminar do seu desempenho no monitoramento da doença hemolítica perinatal Rh(D). *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, vol. 24, n. 3, p. 606-614, mar. 2008a.
50. LOBATO, G.; SONCINI, C. S. Fetal hydrops and other variables associated with the fetal hematocrit decrease after the first intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Fetal Diagn. Ther.*, v. 24, n. 4, p. 349-352, out. 2008b.

51. LOBATO, G.; SONCINI, C. S. Resultados perinatales en gestaciones isoimmunizadas por el anticuerpo anti-rh(D), sometidas a transfusión fetal intrauterina en Rio de Janeiro, Brasil. Una serie de casos entre 1996 y 2006. *Rev. Colomb. Obstet. Gynecol.*, v. 60, n. 1, p. 68-73, jan. 2009.
52. LOBATO, G.; SONCINI, C. S. RhD prophylaxis failure in Rio de Janeiro, Brazil. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v. 100, n. 3, p. 276-277, mar. 2008D.
53. LOPES, A. P. B. M. *et al.* Avaliação de índices dopplerfluxométricos da veia cava inferior e do ducto venoso em fetos submetidos à transfusão intravascular. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 24, n. 10, p. 663-668, dez. 2002.
54. MARI, G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. *Am. J Obstet Gynecol.*, v. 200, n. 6, p. 613.e1-9, jun. 2009.
55. MARI, G. *et al.* Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obst. Gynecol.*, v. 5, n. 6, p. 400-405, jun. 1995.
56. MARI, G. *et al.* Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N. Engl. J. Med.*, v. 342, n. 1, p. 9-14, Jan. 2000.
57. MELO, I. G. *Cardiotocografia anteparto em fetos de gestantes isoimunizadas*. 2000. 136 f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.
58. MOISE, K. J. J. Diagnosing hemolytic disease of the fetus--time to put the needles away? *N. Engl. J. Med.*, v. 355, n. 2, p. 192-194, jul. 2006.
59. MOISE, K. J. J. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.*, v. 13, n. 4, p. 207-214, ago. 2008a.
60. MOISE, K. J. J. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, v. 100, n. 3, p. 600-611, set. 2002.
61. MOISE, K. J. J. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, v. 112, n. 1, p. 164-176, jul. 2008b.
62. MOISE, K. J. J. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 198, n. 2, p. 161.e1-4. fev. 2008c.
63. NARDOZZA, L. M. *et al.* Perinatal mortality in Rh alloimmunized patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, v. 132, n. 2, p. 159-162, jun. 2007a.
64. NARDOZZA, L. M. *et al.* Pregnancy outcome for Rh-alloimmunized women. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v. 90, n. 2, p. 103-106, ago. 2005.

65. NARDOZZA, L. M. *et al.* Rh alloimmunization: Doppler or amniotic fluid analysis in the prediction of fetal anemia? *Arch. Gynecol. Obstet.*, v. 275, n. 2, p. 107-111, fev. 2007b.
66. NICOLAIDES, K. H. *et al.* Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet.*, v. 14, n. 1, p. 1073-1075, maio 1988a.
67. NICOLAIDES, K. H. *et al.* Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 159, n. 5, p. 1063-1065, nov. 1988b.
68. NICOLAIDES, K. H. Studies on fetal physiology and pathophysiology in rhesus disease. *Semin. Perinatol.*, v. 13, n. 4, p. 328-337, ago. 1989.
69. NICOLINI, U. *et al.* Changes in fetal acid base status during intravascular transfusion. *Arch. Dis. Child.*, v. 63, n. 7, p. 710-714, jul. 1988.
70. NISHIE, E. N. *et al.* A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 188, n. 1, p. 214-219, jan. 2003.
71. NOMURA, R. M. Y. *et al.* Alterações na gasometria de fetos aloimunizados após procedimento de transfusão intra-uterina. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 25, n. 8, p. 599-603, set. 2003.
72. OEPKES, D. *et al.* Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N. Engl. J. Med.*, v. 355, n. 2, p. 156-164, jul. 2006.
73. OEPKES, D.; VAN SCHELTEMA, P. A. Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. *Semin. in Fetal Neonatal Med.*, v. 12, n. 6, p. 432-438, dez. 2007.
74. PARES, D. *et al.* Prediction of fetal anemia by Doppler of the middle cerebral artery and descending thoracic aorta. *Arch. Gynecol. Obstet.*, v. 278, n. 1, p. 27-31, jul. 2008.
75. PASMÁN, S. A. *et al.* Hipoalbuminemia: A cause of fetal hydrops ? *Am. J. Obstet. Gynecol.* v. 194, n. 4, p. 972-975, abr. 2006.
76. PEREIRA, L.; JENKINS, T.M; BERGHELLA, V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.189, n.4, p.1002-1006, out 2003.
77. PEREIRA, R. M. C. R. *Avaliação hemodinâmica e do equilíbrio ácido-básico de fetos transfundidos: análise da substituição progressiva da hemácia do tipo fetal pela hemácia do tipo adulto.* 2008. 100 f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

78. QUEENAN, J. T. Rh-disease: a perinatal success story. *Obstet. Gynecol.*, v. 100, n. 3, p. 405-406, set. 2002.
79. QUENAN, J. T. Review of Rh disease. In: RhoGAM one year later. Complete proceedings of symposium. P 10-11, 1969 *apud* CÔRREA Jr., M. D. Avaliação da anemia fetal pela dopplervelocimetria da artéria esplênica. 2006. 135f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.
80. QUINLAN, R. W.; BUHI, W. C.; CRUZ, A. C. Fetal pulmonary maturity in isoimmunized pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 148, n. 6, p. 787-789, mar. 1984.
81. RADUNOVIC, N. *et al.* The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet. Gynecol.*, v. 79, n. 3, p. 390-3, mar. 1992.
82. RIPSAs: REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÕES PARA A SAÚDE. Indicadores e dados básicos para a saúde - 2007 (IDB-2007). Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2007/folder.htm>>. Acesso em 02 de fev. 2010.
83. RODRIGUES, P. *et al.* Association between cardiofemoral index and perinatal outcome pregnancies complicated with alloimmunization. In: WORLD CONGRESS OF PERINATOLOGY, 8th, 2007, Florença. *J. Perinat. Med., proceedings*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. Kg, 2007. p. S253. [Abstract]
84. RODRIGUES, R. L. M. *et al.* Avaliar a correlação entre a concentração da hemoglobina e a medida ecográfica do diâmetro biventricular externo em fetos anêmicos de gestantes isoimunizadas. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 84, n. 5, p. 393-396, maio 2005.
85. SANTIAGO, M. D. *et al.* Cálculo do volume de sangue necessário para a correção da anemia fetal em gestantes isoimunizadas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 30, n. 4, p. 196-200, abr. 2008 .
86. SCHUMACHER, B.; MOISE, K. J. J. Fetal transfusions for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, v. 88, n. 1, p. 137-150, jul. 1996.
87. SILVA, A. R. A. *et al.* Hidropisia fetal: Análise de 80 casos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* v. 27, n. 3, p. 143-148, mar. 2005.
88. SKUPSKI, D. W.; WOLF, C. F.; BUSSEL, J. B. Fetal transfusion therapy. *Obstet. Gynecol. Surv.*; v. 51, n. 3, p. 181-92, mar. 1996.
89. SOOTHILL, P. W. *et al.* Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, v. 69, n. 2, p. 268-271, fev. 1987.

90. SOOTHILL, P. W. *et al.* The effect of replacing fetal hemoglobin with adult hemoglobin on blood gas and acid-base parameters in human fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 158, n. 1, p. 66-69, jan. 1988.
91. SWINHOE, D. J. *et al.* Rh haemolytic disease: continuing problem of management. *Arch. Dis. Child.*, v. 65, n. 4, p. 365-368, abr. 1990.
92. TAVEIRA, M. R. *et al.* Avaliação da velocidade média na aorta torácica descendente em fetos com anemia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 23, n. 10, p. 653-657, dez. 2001.
93. TAVEIRA, M. R. *et al.* Diagnóstico não invasivo da anemia fetal pela medida do pico de velocidade sistólica na dopplervelocimetria da artéria cerebral média. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 26, n. 8, p. 649-653, set. 2004.
94. TAVEIRA, M. R.; CABRAL, A. C. V.; LEITE, H. V. Correlação entre os índices dopplervelocimétricos da veia cava inferior e ducto venoso e a concentração de hemoglobina do cordão em fetos de gestantes isoimunizadas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 25, n. 8, p. 577- 583, set. 2003.
95. TONGSONG, T. *et al.* Intrauterine intravenous transfusion therapy for hydrops fetalis due to anemia of uncertain causes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v. 94, n. 2, p. 128-130, ago. 2006.
96. TRAINOR, B. TUBMAN, R. The emerging pattern of hydrops fetalis-incidence, aetiology and management. *Ulster Med. J.*, v. 75, n. 3, p. 185-186, set. 2006.
97. VAN KAMP, I. L. *et al.* Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 192, n. 1, p. 171-177, jan. 2005.
98. VAN KAMP, I. L. *et al.* The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 185, n. 3, p. 668-673, set. 2001.
99. VANDENBUSSCHE, F.P. *et al.* Blood gas and pH in the human fetus with severe anemia. *Fetal Diagn. Ther.* v. 13, n. 2, p. 115-122, mar. 1998.
100. VITORELLO, A. D. *et al.* Transfusão intra-uterina em fetos afetados pela doença hemolítica perinatal grave: um estudo descritivo. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 20, n. 3, p. 137-144, abr. 1998.
101. VON LINDERN, J. S.; BRAND, A. The use of blood products in perinatal medicine. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, v. 13, n. 4, p. 272-278, ago. 2008.
102. WAMELEN, D.J. Obstetric history and antibody titer in estimated severity of kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, v.109, n.5, p. 1093-1098
103. WELCH, R. *et al.* Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 170, n. 3, p. 726-732, mar. 1994.

ANEXO A

PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DAS GESTAÇÕES ISOIMUNIZADAS NO CEMEFÉ-HC-UFMG 1999-2001.

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

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

1. Anamnese detalhada
2. Grupo sanguíneo e fator Rh materno e paterno.
3. Coombs indireto quantitativo à admissão. A seguir quinzenal ou mensal.
4. Painel de hemácias para determinar o anticorpo envolvido na sensibilização materna.
5. Ultrassonografia periódica.
6. PVS-ACM e ICF: realizado em todas 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, Coombs indireto $\geq 1:256$ ou seu aumento acima de 02 títulos, alterações no PVS-ACM ou ICF não confirmados no exame subsequente). Deve-se repetir o exame no dia seguinte, caso algum parâmetro esteja alterado.
7. Cordocentese, entre 20 e 34 semanas: indicada se hidropisia fetal ou PVS-ACM e ICF alterados. Determinar hemoglobina e grupo sanguíneo fetal:
8. TIU realizada até 34 semanas quando o déficit de hemoglobina fetal é > 5 g/dL.
9. Interrupção de gestação dos fetos transfundidos: 34 semanas.
10. Interrupção de gestação dos fetos não transfundidos: 37-38 semanas. Se houver alteração do ICF ou PVS-ACM acima de 34 semanas está indicada a interrupção imediata da gestação.
11. Corticoterapia para maturação pulmonar fetal está indicada nas interrupções abaixo de 36 semanas.
12. Fenobarbital sete dias antes do parto está indicado nas interrupções eletivas.

ANEXO B

TABELA 10
Estudo das equações da análise multivariada através da combinação dos parâmetros escolhidos em cada grupo de causas , pela técnica *best subsets*

Número de variáveis envolvidas	IG parto	CT	Déficit hb	R-Sq	R-Sq (adj)
1	X	---	---	38,1	38,7
1	-	X	-	23,8	23,2
2	X	X	-	45,7	44,7
2	X	---	X	42,6	41,6
3	X	X	X	48,5	47,1

NOTA: CT: complicação transfusional; IG parto: idade gestacional do parto/óbito. R-Sq : coeficiente de determinação; adj: ajustado.

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Análise multivariada dos fatores determinantes da mortalidade perinatal de fetos submetidos a transfusão sanguínea intraútero por anemia decorrente da isoimunização materna .

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

1- A Isoimunização materna é uma doença grave da gestação em que o feto se encontra com anemia causada pela destruição dos glóbulos vermelhos de seu sangue, colocando em risco sua sobrevivência.

2- O tratamento até o momento se baseia na injeção de sangue pelo cordão umbilical (transfusão intrauterina) como forma de repor o sangue destruído pelos “anticorpos” existentes no sangue da mãe.

3 – Entretanto, alguns fetos submetidos a este tratamento não apresentam a melhora esperada. Os motivos porque isto acontece não estão totalmente esclarecidos.

4- Portanto, a Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG está realizando um estudo para tentar identificar os fatores relacionados com este mal resultado destes bebês.

5- Esta pesquisa não traz risco adicional à saúde materna ou à de seu bebê, já que não interferirá no tratamento e/ou acompanhamento de ambos. Além disso, a sua participação nesta pesquisa pode contribuir com a melhora do tratamento/acompanhamento das gestações complicadas pela isoimunização materna.

6- Eu,, portadora de documento de identidade nº....., expedido pela....., estou ciente do que foi exposto acima e autorizo a coleta de dados sobre minha gestação e sobre meu filho para realização desta pesquisa. Assim, participo de forma voluntária deste estudo após esclarecimento satisfatório sobre como ele será realizado, não apresentando dúvidas a respeito desta pesquisa.

Belo Horizonte, de de

assinatura da paciente

Telefone para contato: 031 3409422
Maternidade Hospital das Clínicas da UFMG

ANEXO D



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 05 de outubro de 2007.

PROCESSO Nº 113/2007

TÍTULO: “Análise multivariada dos fatores determinantes da mortalidade perinatal de fetos submetidos a transfusão sanguínea intra-útero, decorrente da isoimunização.”

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 29/08/2007, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE relatório parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,


PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
Diretor da DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.
Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral
Depto. Ginecologia, Obstetrícia
Faculdade de Medicina/UFMG