

GUILHERME ANTONIO RAGO LOBO

**O DESFECHO PERINATAL DA
ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA
NÃO-RELACIONADA AO
ANTÍGENO RhD**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

São Paulo

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

GUILHERME ANTONIO RAGO LOBO

**O DESFECHO PERINATAL DA
ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA
NÃO-RELACIONADA AO
ANTÍGENO RhD**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luciano Marcondes Machado Nardozza
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Camano

São Paulo

2007

Ficha catalográfica

Lobo, Guilherme Antonio Rago

O desfecho perinatal da Aloimunização eritrocitária não-relacionada ao antígeno RhD/Guilherme Antonio Rago Lobo—São Paulo,2007

ix, 81f

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Obstetrícia.

Perinatal outcome of non-D Alloimmunization

1.Aloimunização 2.Doença hemolítica perinatal 3.Desfecho perinatal 4.antígenos eritrocitários 5.anticorpos irregulares

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA**

Chefe do Departamento: Prof^a. Dra. Mary Uchiyama Nakamura

Coordenadora CEPG – Obstetrícia: Prof^a. Dra. Rosiane Mattar

“¿ Quieres novedad ?

Vuelve-te a los clasicos”

Miguel Unamuno

*À Beth e ao Pichon, pelas oportunidades e
apoio eterno e incondicional,
dedico este trabalho*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Camano, pelo privilégio do convívio, por sua atenção, por suas lições e significativa influência na minha escolha pela Obstetrícia.

Ao Prof. Dr. Luciano Machado Marcondes Nardozza, que se revelou um orientador incansável desde o início deste trabalho, meus sinceros agradecimentos pelo incentivo e confiança.

Ao Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron pelo apoio e exemplo de dedicação à nossa Universidade.

Ao Prof. Dr. David Baptista da Silva Pares e Dr. Paulo Alexandre Chinen, pela forma gentil como me receberam no Setor.

Aos Docentes do Departamento de Obstetrícia, pelos ensinamentos.

Ao Dr. João Bortolletti Filho, por seu caráter e dedicação profissional, meus sinceros agradecimentos.

Ao Dr. Alan Roberto Hatanaka, amigo fiel, presente em todas as etapas desta trajetória.

Ao Dr. Paulo Martin Nowak, por sua amizade e prestimosa ajuda nos momentos importantes.

À Maria Helena Amaral Muniz de Carvalho, pela minuciosa revisão no que diz respeito à redação e à estrutura da linguagem.

Às funcionárias da Casa da Saúde da mulher, indispensáveis na execução deste trabalho.

À querida Escola Paulista e seus homens e mulheres, que de forma extraordinária a transformaram em respeitada instituição, minha gratidão.

Sumário

Dedicatória.....	viii
Agradecimentos.....	vi
Lista de abreviaturas e símbolos.....	viii
Resumo.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. ANÁLISE DA LITERATURA.....	19
3. PROPOSIÇÃO.....	28
4. METODOLOGIA.....	31
4.1 <i>Pacientes e Método</i>	32
4.2 <i>Método Estatístico</i>	39
5. RESULTADOS.....	40
6. DISCUSSÃO.....	57
7. CONCLUSÕES.....	72
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
Summary.....	
ARTIGOS PUBLICADOS.....	
ANEXOS.....	

Lista de abreviaturas e símbolos

DHPN	Doença hemolítica perinatal
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IgG anti-D	imunoglobulina anti-D
ACM	artéria cerebral média
UNIFESP-EPM	Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
ISBT	International Society of Blood Transfusion
AABB	American Association of Blood Banks
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
g/dl	gramas por decilitro
mg/dl	miligramas por decilitro
$\Delta DO_{450m\mu}$	diferença de densidade óptica obtida em 450 mili-micra
g	gramas
MHz	mega Hertz
NS	não significativo do ponto de vista estatístico
*	significativo do ponto de vista estatístico
(+)	positivo
(-)	negativo
\geq	maior ou igual
\leq	menor ou igual

Resumo

Objetivos: Analisar o desfecho perinatal da Aloimunização eritrocitária não-relacionada ao antígeno RhD. De forma complementar, confrontar os resultados perinatais com os da Aloimunização RhD e com aqueles de gestantes Rh- não-sensibilizadas. **Método:** Estudo observacional descritivo realizado no período de Janeiro de 2000 a Julho de 2005. Foram avaliadas 15 gestantes sensibilizadas por anticorpos não-D (grupo A), 55 grávidas Rh-sensibilizadas pelo anti-D (grupo B) e 130 gestantes Rh- não-sensibilizadas (grupo controle C). Foram apurados os seguintes parâmetros relativos à gestante e ao recém-nascido: título do anticorpo, alterações ultra-sonográficas ao longo do acompanhamento pré-natal, transfusão intra-uterina, via de parto, idade gestacional ao nascimento, peso ao nascimento, índice de Apgar no quinto minuto, hematócrito do recém-nascido, necessidade de transfusão e/ou exsanguino transfusão no período neonatal, tempo de internação no berçário, natimortalidade e mortalidade no período neonatal. **Resultados:** No grupo A encontramos sete gestantes sensibilizadas por anticorpos do sistema Lewis, três por anticorpos do sistema Kell, três por anticorpos relacionados ao sistema MNS e duas pelo sistema Diego. Título de anticorpo $\geq 1/16$ foi encontrado em todas as pacientes do grupo B e em 27% do grupo A. As alterações ultra-sonográficas estiveram presentes de maneira semelhante entre as grávidas dos grupos A e B (20% e 25%). Transfusão intra-uterina, embora mais freqüente no grupo B, em relação ao grupo A (20% e 7%), não apresentou significância estatística. O parto cesáreo foi realizado de forma crescente nos grupos C, A e B (44%, 53% e 78%). O parto pré-termo teve maior incidência no grupo B em comparação aos grupos A e C (40%, 27% e 7%), assim como o baixo peso ao nascer (39%, 27% e 7%). Índice de Apgar < 7 no 5º minuto foi semelhante entre os três grupos. O hematócrito médio, obtido de sangue do cordão umbilical, foi significativamente maior entre os recém-nascidos do grupo A, em relação ao grupo B (43% e 40,5%). Transfusão e/ou exsanguino transfusão foram indicadas mais vezes nos infantes do grupo B em relação àqueles dos grupos A e C (69%, 14% e 1%). Internação prolongada no berçário (maior que três dias) foi mais encontrada também no grupo B, quando comparada aos grupos A e C (75%, 14% e 2%). Verificaram-se quatro óbitos intra-uterinos, um no grupo A, dois no grupo B e um no grupo C. Nenhum óbito foi registrado no período neonatal entre infantes dos grupos A e C, enquanto no grupo B, três recém-nascidos tiveram êxito letal. **Conclusões:** A Aloimunização eritrocitária não-relacionada ao antígeno D pode determinar quadro de Doença hemolítica perinatal grave, com necessidade de tratamento intra-uterino. Em comparação à Aloimunização RhD, no entanto, determina melhor desfecho perinatal, considerando-se o hematócrito ao nascimento, a necessidade de transfusão e/ou exsanguino transfusão no período neonatal, o tempo de internação no berçário e o decesso perinatal.

1. INTRODUÇÃO

A Doença hemolítica perinatal (DHPN), Eritroblastose fetal, ou ainda, Aloimunização pelas células vermelhas do sangue, é caracterizada por ser patologia imunológica conseqüente à incompatibilidade sangüínea materno-fetal. Apresenta como substrato fisiopatológico a entrada de hemácias fetais na circulação materna, fato observado, sobretudo durante o parto, mas já demonstrado em todos os trimestres da gestação¹.

Antígenos eritrocitários, herdados do pai e estranhos ao organismo materno, desencadeiam resposta imune lenta mediada por macrófagos e linfócitos T, que culminam com a produção de anticorpos da classe IgM, de elevado peso molecular, incapazes de transpor a barreira placentária. Tal mecanismo é conhecido como resposta imune primária. Nova exposição ao antígeno específico, em gestação subseqüente, promove resposta imunológica mais rápida e vigorosa, uma vez que dispensa o processo de reconhecimento inicial — resposta imune secundária —, com a produção pelas células B, de anticorpos da classe IgG, de menor peso molecular, capazes de cruzar a barreira placentária.

A transfusão sangüínea representa outra forma por meio da qual hemácias incompatíveis podem ser introduzidas no organismo, desencadeando a produção de anticorpos. Giblett² ressalta que, em pelo menos 23% das transfusões, há incompatibilidade a algum antígeno eritrocitário, visto que, habitualmente, só se testa a compatibilidade entre doador e receptor para os sistemas ABO e Rh.

É importante lembrar da possibilidade de imunização, decorrente do compartilhamento de agulhas em usuários de drogas injetáveis³.

Até o momento, mais de 400 antígenos de superfície foram descritos nas células vermelhas humanas⁴, muitos dos quais, como veremos, estão implicados na DHPN e, por esta razão, são de particular interesse para a Obstetrícia.

A gestante que tem anticorpos antieritrocitários no seu soro é dita sensibilizada, sendo o seu conceito de risco para DHPN.

Tendo em vista as perdas sangüíneas da parturição, por vezes copiosas, devemos considerar a paciente obstétrica candidata em potencial à transfusão de sangue e derivados. Na puérpera sensibilizada, tal tratamento se reveste de risco adicional, porquanto graves reações transfusionais podem ocorrer.

A exposição a determinado antígeno, seguida da produção do anticorpo correspondente, ocorre em virtude de algumas variáveis, dentre as quais se sobressai a resposta individual de cada organismo. Assim, por razões pouco compreendidas, alguns indivíduos, ainda que expostos de forma repetida a um antígeno estranho, não desenvolvem anticorpos, enquanto outros os formam após uma única exposição. Consideram-se como principais fatores determinantes da imunização: a intensidade do estímulo, a via de administração, a imunogenicidade do antígeno e a sua freqüência na população.

Anticorpos maternos da classe IgG, após a passagem pela placenta, ganham a circulação fetal e se ligam aos receptores (antígenos) na membrana das células vermelhas. O imunocomplexo formado é reconhecido pelos macrófagos, por intermédio dos receptores Fc, e destruídos no sistema retículo-endotelial do baço (hemólise extravascular). A continuidade do processo hemolítico obriga o feto a aumentar sua eritropoiese, numa tentativa de manter seus níveis hematimétricos. Isto se dá tanto no compartimento medular, quanto, a depender do grau de hemólise, no compartimento extramedular, representado pelo fígado, baço, rins e placenta. A eritropoiese aumentada lança células vermelhas imaturas na circulação, as quais são representadas, principalmente por reticulócitos, mas também por eritroblastos. Daí, o consagrado termo eritroblastose fetal.

O comprometimento fetal guarda relação direta com o grau de hemólise. Por isso, amplo espectro clínico pode ser encontrado na patologia em questão, cujo agravo máximo é representado pela hidropisia fetal, condição na qual ocorre acúmulo de líquido em, pelo menos, duas cavidades corporais. Hemólise menos intensa provoca graus variáveis de anemia, por vezes, com mínimas repercussões durante a vida intra-uterina.

A destruição excessiva das células vermelhas resulta em maior produção de bilirrubina, produto de decomposição da hemoglobina, que se mantém em concentração estável na circulação fetal, graças à sua metabolização no organismo materno.

A hiperbilirrubinemia que se instala ao nascimento pode determinar quadro de encefalopatia bilirrubínica, caracterizada por grave comprometimento do sistema nervoso central, associada a elevados índices de mortalidade e a graves seqüelas tardias. Esta condição, mais conhecida como Kernicterus, ocorre após difusão da bilirrubina, através da barreira hemato-encefálica e impregnação dos núcleos da base.

Embora mais de 40 antígenos eritrocitários já tenham sido associados à DHPN⁵, cumpre ressaltar o papel de destaque do antígeno D, integrante do sistema Rh, cuja importância clínica reside em sua elevada imunogenicidade e conseqüente freqüência com que provoca sensibilização na ausência de medidas profiláticas. Segundo Bowman⁶, 16% das mulheres Rh- estarão sensibilizadas após gravidez de concepto Rh+. Dois por cento já terão anticorpos ao término da gestação, 7% os terão seis meses após o parto, e as 7% restantes terão os anticorpos identificados por ocasião de nova gestação.

O sistema Rh, considerado o mais complexo dos sistemas de grupos sangüíneos, é controlado por dois genes — RHD e RHCE — localizados em loci intimamente relacionados, no braço curto do cromossoma 1. As proteínas CcDEe constituem os principais antígenos do sistema, embora, outros 44 já tenham sido identificados. São encontrados exclusivamente nos eritrócitos, o que os distingue dos antígenos do sistema ABO, presentes em diversos tecidos, fluidos e secreções. O status

de positivo ou negativo para o sistema Rh é definido, de acordo com a presença ou ausência, respectivamente, do antígeno D, o que reflete sua “hegemonia” no sistema. Um indivíduo que possui o antígeno D é considerado Rh+, ainda que não carregue em suas células vermelhas o alelo dominante C ou E. Do ponto de vista teórico, este indivíduo poderia ser considerado Rh- (para os alelos C e E). Neste estudo, utilizaremos os termos antígeno RhD, ou simplesmente antígeno D, preferíveis em relação ao termo “fator Rh”, considerado pouco atual e impreciso.

A frequência com que se encontra na população o antígeno D, e também outros antígenos eritrocitários, apresenta ampla variação étnica e geográfica. Assim, se estima que 85% dos brancos caucasianos, 92% dos negros e 98% dos orientais (chineses e japoneses) sejam Rh+. Populações da região dos Bálcãs contêm a maior proporção de indivíduos Rh- encontrada no Mundo, cerca de 30 a 35%⁴.

Coombs, Mourant e Race⁷, em 1945, idealizaram forma para demonstrar a presença de aglutininas no soro. Injetando globulina humana do tipo IgG em coelhos, obtiveram anticorpo antiglobulina humana, nomeado reagente de Coombs. A capacidade de se ligar a anticorpos aderidos a hemácias, promovendo aglutinação, constitui a essência do teste de Coombs indireto, método ainda hoje utilizado para detecção de anticorpos antieritrocitários durante o período pré-natal.

Considerando a continuidade do processo hemolítico, alguns autores propuseram a antecipação do parto como medida terapêutica, com o objetivo de minimizar os agravos ao concepto. Tal conduta, apesar de ter contra si a prematuridade, resultou em discreta melhoria na mortalidade perinatal.

A partir da publicação de Willerstein, em 1946⁸, em que relatava sua experiência com a técnica de exsanguino transfusão em recém-nascidos, que se obteve significativo avanço na sobrevivência neonatal. Esta técnica permite, além da correção da anemia, a remoção de anticorpos circulantes e da bilirrubina indireta, protegendo o infante da encefalopatia bilirrubínica.

Em 1956, Beavis⁹ demonstrou correlação entre o nível de hemoglobina do cordão e a concentração de bilirrubina no líquido amniótico em gestações complicadas pela Aloimunização RhD. Coube, porém a Liley¹⁰, cinco anos mais tarde, a elaboração de método laboratorial capaz de prever as condições do produto conceptual e, por conseguinte, a gravidade do processo hemolítico. Baseia-se na análise espectrofotométrica do líquido amniótico, obtido através de amniocentese, a partir de 27 semanas, no comprimento de onda de 450 mil micra.

O método ganhou rápida aceitação, tendo em vista as limitações baseadas no passado obstétrico e na titulação do Coombs indireto em prever, tanto o momento oportuno do parto, quanto o desfecho perinatal,

tornando-se amplamente utilizado no manuseio das gestantes sensibilizadas nos últimos 40 anos.

Foi o próprio Liley¹¹ que, de forma acidental, durante amniocentese, punccionou o abdome de feto gravemente anêmico, obtendo líquido amarelado ascítico. Este episódio permitiu que se introduzisse sangue na cavidade peritoneal, o que constituiu a primeira transfusão intra-uterina, marco da terapêutica fetal.

Outro acontecimento histórico na evolução científica da Aloimunização RhD foi o desenvolvimento da sua profilaxia, considerado por muitos como sendo uma das maiores conquistas da Medicina preventiva.

Finn e colaboradores¹² no Reino Unido e Freda e colaboradores¹³, em 1963, nos Estados Unidos, ministraram imunoglobulina antiD (IgG anti-D) em voluntários Rh- do sexo masculino, os quais fazia pouco tempo haviam recebido sangue Rh+, e obtiveram resultados surpreendentes.

A partir de 1971, no Reino Unido, a medicação se tornou largamente disponível, reduzindo de forma drástica a incidência da patologia. Naquele país, a mortalidade perinatal da DHPN caiu de 120 casos a cada 100.000 nascimentos, no início da década de 1970 para 1,3 casos a cada 100.000 nascimentos, em 1992¹⁴. Cabe ressaltar que a IgG anti-D não é eficaz contra os outros antígenos eritrocitários.

No início da década de 1980, a ultra-sonografia surgiu como ferramenta propedêutica inovadora que viria revolucionar a assistência pré-natal. O ambiente intra-uterino poderia ser inspecionado e fornecer informações valiosas sobre o comportamento fetal e sua morfologia.

Os fetos hidróticos, gravemente acometidos, poderiam ser facilmente reconhecidos pelos achados de ascite, derrame pleural e pericárdico, além de edema do tecido celular subcutâneo. Reconhecendo a hidropisia como estágio evolutivo avançado da patologia e, portanto, manifestação tardia, diversos autores buscaram achados ultra-sonográficos que pudessem identificar os fetos acometidos por anemia menos pronunciada. Sob essa ótica, Hobbins¹⁵ descreveu o aumento da espessura e da ecogenicidade placentária, hepatomegalia e polidrâmnio como sinais que antecederiam a instalação da hidropisia. De Vore e colaboradores¹⁶ relataram o aumento do diâmetro da veia umbilical; Benacerraf e Frigoletto¹⁷ valorizaram o duplo contorno de órgãos ocos e a presença de líquido separando as alças intestinais; Oepkes e demais autores¹⁸, assim como Vintzileos e outros¹⁹ chamaram a atenção para o aumento da circunferência esplênica e hepática, respectivamente. No entanto, o ultra-som se mostrou método pobre em predizer o estado hematimétrico do concepto, incapaz de distinguir as formas leves das graves (não hidrótica) da DHPN²⁰.

A transfusão intra-uterina intravascular, já relatada por Rodeck e Wass²¹, com auxílio de fetoscópio e com resultados pouco encorajadores, em face da freqüência de complicações, passou a ser realizada por intermédio de agulha guiada pelo ultra-som.

A nova modalidade terapêutica permite a determinação do exato grau de anemia previamente à transfusão, reservando o tratamento àqueles fetos gravemente anêmicos, hidróticos ou não. Os índices de sobrevida neonatal se situam ao redor de 85%, oscilando de 75%, quando está presente hidropisia, a 90%, quando tal condição^{22;23} está ausente. Além disso, estudos apontam para o adequado desenvolvimento cognitivo destas crianças^{24;25}, verificado ao longo do seu seguimento, o que faz com que assistir à patologia seja uma experiência particularmente gratificante.

“Talvez seja a DHPN a patologia na qual é permitido ao obstetra não só exercer seu raciocínio diagnóstico como também através da possibilidade de tratamento intra-útero colher os méritos da terapêutica de resultados tão encorajadores, nela se exerce verdadeiramente o que se convencionou chamar Medicina Fetal, novo e fascinante ramo da moderna Obstetrícia” (Prof. Jorge de Rezende²⁶)

Em meados da década de 1980, a incorporação do efeito Doppler aos aparelhos ultra-sonográficos permitiu melhor entendimento das modificações hemodinâmicas fetais. A maior velocidade da coluna de sangue é decorrente de estado hiperdinâmico, ocasionado por incremento do débito cardíaco e pela menor viscosidade sangüínea.

Mari e colaboradores, em 1995²⁷, já haviam chamado a atenção para a aplicabilidade do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (ACM). Em 2000, após serem publicados os resultados de estudo multicêntrico encabeçado pelo mesmo autor, no qual a sensibilidade em detectar anemia moderada ou grave foi de 100%, com falso positivo de 12%²⁸, a Dopplervelocimetria da ACM ganhou aceitação, pondo em xeque as normas assistenciais até então vigentes. Ressalte-se, porém, a necessidade de cumprimento dos preceitos técnicos na insonação do vaso, garantindo assim pequena variação intra e inter-observador²⁹. Pares³⁰, em trabalho realizado no Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM) - demonstrou maior acurácia na detecção de anemia, quando associou os cálculos do pico de velocidade sistólica da ACM com a velocidade média da aorta torácica descendente.

A Dopplervelocimetria da ACM, além de confiável, apresenta a vantagem de ser método não-invasivo, não oferecer risco nem desconforto à gestante e poder ser empregada precocemente, já a partir da 20ª semana de gestação. É também útil na identificação de anemia entre fetos hidrópicos por etiologias distintas (hidropisia não imune)^{31;32}. Entusiastas do seu uso sugeriram a substituição da espectrofotometria do líquido amniótico. Pereira e colaboradores³³, em 2003, demonstraram maior sensibilidade da Dopplervelocimetria da ACM na predição de anemia em relação à análise do líquido amniótico. Em estudo também realizado no

Departamento de Obstetrícia da UNIFESP-EPM, Nardoza e colaboradores³⁴ encontraram melhor desfecho perinatal nas gestações seguidas pelo método não-invasivo, quando comparado ao método invasivo. Estudo multicêntrico³⁵ recém publicado em revista internacional de grande impacto ratificou a superioridade da Dopplervelocimetria sobre a espectrofotometria.

Embora a Aloimunização RhD tenha suscitado a maior parte das investigações e avanços no manuseio da patologia, as teorias etiopatogênicas, de uma maneira geral, se aplicam aos demais antígenos eritrocitários.

Atualmente, existem 29 sistemas de grupos sangüíneos ou especificidades, e sua classificação foi definida e padronizada pela Sociedade Internacional de Transfusão Sangüínea (ISBT)³⁶ de acordo com a data cronológica da sua detecção. Existem ainda antígenos que foram agrupados em coleções, pois apesar de exibirem características comuns, não preenchem critérios suficientes para formar um sistema. As séries foram formadas por antígenos não incluídos em sistemas e coleções, conhecidos como de baixa e alta incidência, por sua presença em menos de 1% e mais de 90% da população, respectivamente. Assim, ocorreu melhor classificação de todas as especificidades.

Dentre os 29 sistemas sangüíneos descritos, destacam-se o ABO, Rh, MNS, P, Kell, Lewis, Duffy, Kidd e Diego. O Quadro 1 mostra os

Sistemas de grupos sangüíneos, seu símbolo, número de antígenos descritos, gene responsável e localização cromossômica, segundo a classificação da International Society of Blood Transfusion (ISBT) de 2004³⁶.

Quadro 1: Sistemas de grupos sanguíneos definidos pela ISBT³⁶

Nº.	Nome	Símbolo	Nº de antígenos	Nome(s) dos Genes	Cromossomo
1	ABO	ABO	4	ABO	9
2	MNS	MNS	43	GYPA,GYPB,GYPE	4
3	P	P1	1	P1	22
4	Rh	RH	49	RHD,RHCE	1
5	Lutheran	LU	19	LU	19
6	Kell	KEL	25	KEL	7
7	Lewis	LE	6	FUT3	19
8	Duffy	FY	6	DARC	1
9	Kidd	JK	3	SLC14A1	18
10	Diego	DI	21	SLC4A1	17
11	Yt	YT	2	ACHE	7
12	Xg	XG	2	XG, MIC2	X/Y
13	Scianna	SC	5	ERMAP	1
14	Dombrock	DO	5	ART4	12
15	Colton	CO	3	AQP1	7
16	LandsteinerWiener	LW	3	ICAM4	19
17	Chido/Rodgers	CH/RG	9	C4A, C4B	6
18	Hh	H	1	FUT1	19
19	Kx	XK	1	XK	X
20	Gerbich	GE	8	GYPC	2
21	Cromer	CROM	13	CD55	1
22	Knops	KN	8	CR1	1
23	Indian	IN	2	CD44	11
24	Ok	OK	1	BSG	19
25	Raph	RAPH	1	CD151	11
26	John Milton Hagen	JMH	1	SEMA7A	15
27	I	I	1	GCNT2	6
28	Globoside	GLOB	1	B3GALNT1	3
29	Gill	GIL	1	AQP3	9

Os antígenos mais comumente associados à doença hemolítica são, além do D, os outros pertencentes ao sistema Rh, particularmente os antígenos E, e, C, c e Cw. Destacam-se ainda, na literatura, os

pertencentes aos grupos sanguíneos Kell, MNS, Kidd, Duffy e Diego.

Listamos a seguir os principais antígenos eritrocitários dos grupos preditos:

Rh: D, C, E, c, e, Cw

Kell: K, k (celano), Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b

MNS: M, N, s, S

Kidd: JK^a, JK^b

Duffy: Fy^a, Fy^b

Diego: Di^a, Di^b

A DHPN relacionada ao sistema ABO, ainda que contribua com parcela significativa dos casos, é tratada como entidade à parte.

Os anticorpos do sistema ABO são de ocorrência natural, isto é, produzidos após contato com alimentos e bactérias que contêm o estímulo antigênico A e B. Assim, indivíduos do tipo sanguíneo O apresentam já nos primeiros meses de vida, anti-A e anti-B, em grande parte das vezes, anticorpos da classe IgM.

Anemia grave com necessidade de exsanguino transfusão no período neonatal é excepcional na doença hemolítica por incompatibilidade ABO. Tal fato decorre da existência no plasma de substâncias solúveis que contêm as proteínas A e B, competindo com as hemácias pela ligação aos anticorpos. Além disso, as células vermelhas do feto apresentam menor expressão antigênica, quando comparadas às do adulto. Em razão de suas

particularidades, a DHPN relacionada ao sistema ABO é considerada patologia da esfera pediátrica³⁷.

O sistema MNS foi o segundo a ser descrito, em 1927, por Landsteiner e Levine. Atualmente, 43 antígenos compõem o grupo, tornando-o grande e complexo. Embora muitos de seus anticorpos estejam implicados na DHPN, a maior parte envolve anemia leve. Somente anti-S e anti-s parecem capazes de determinar doença severa³⁸.

O Sistema Kell, descrito por Coombs em 1946, é composto por 25 antígenos. Os antígenos Kell (K) e k (cellano) são os de maior importância clínica, tanto no que se refere à doença hemolítica grave como à ocorrência de reações transfusionais. Após os sistemas ABO e Rh, constitui o terceiro em frequência de DHPN. O antígeno Kell (K) encontra-se envolvido no processo de crescimento e diferenciação eritrocitária. Está presente em cerca de 9% dos caucasianos e 2% dos negros. Já o antígeno k é encontrado em 99,8% dos caucasianos e, virtualmente, em todos os negros³⁸.

Os antígenos Lewis são marcadores tissulares adsorvidos secundariamente às hemácias. Seus anticorpos não estão implicados na DHPN, uma vez que são da classe IgM, incapazes de atravessar a barreira placentária. Além disso, os antígenos Lewis começam a se expressar nas hemácias somente após o nascimento³⁸.

Os antígenos do sistema Duffy, descritos no início da década de 1950, estão também presentes em outros tecidos, além das células vermelhas. Anti-Fy^a, embora raro, está implicado em DHPN severa³⁸.

Aspecto marcante do grupo é o seu papel como receptor na superfície da hemácia para entrada do *Plasmodium vivax*, parasita causador da malária. Como resultado de seleção promovida por fatores ambientais, os habitantes de regiões endêmicas da África têm com frequência o fenótipo Fy(a-b-), desprovido dos seus dois principais antígenos, conferindo-lhes proteção à doença.

O Sistema Kidd, também descrito na década de 50, engloba três antígenos que participam do transporte de uréia através da membrana celular. Além de encontrados nos eritrócitos, estão presentes nos rins. DHPN secundária aos seus anticorpos é infreqüente e poucas vezes grave³⁸.

O sistema Diego, descoberto em 1955³⁹ em descendentes de índios venezuelanos, tem 21 antígenos. Di^a apresenta ampla variação entre as etnias, sendo mais freqüente nos índios sul-americanos e nos orientais do Sudeste Asiático e, por esta razão, é considerado um marcador antropológico para a raça mongolóide⁴⁰. É praticamente inexistente em negros e em caucasianos. DHPN relacionada ao Di^a pode determinar anemia grave³⁸. O antígeno Di^b, por sua vez, é encontrado em praticamente todos os indivíduos.

Nas últimas décadas, a incidência de novos casos de Aloimunização D sofreu expressivo decréscimo, sobretudo nos países desenvolvidos, em consequência da utilização da profilaxia medicamentosa. Em contrapartida, observa-se uma maior participação da Aloimunização a outros antígenos eritrocitários. A maior sensibilidade dos métodos imunohematológicos e a ampliação do rastreamento de anticorpos antieritrocitários na população obstétrica contribuíram também com o crescimento desta forma de Aloimunização materna.

Uma vez que a maior parte do conhecimento tenha sido acumulada na Aloimunização que se relaciona ao antígeno D, tendo em vista a sua importância histórica e gravidade da afecção, o nosso tema é ainda pouco familiar a alguns obstetras. No sentido de elucidar as repercussões da patologia surgiu o intento de realizar este estudo.

2.ANÁLISE DA LITERATURA

No preâmbulo da análise da literatura, teceremos algumas considerações, a fim de clarear os critérios utilizados na seleção dos trabalhos. Encontram-se na literatura médica numerosas publicações que apresentam a incidência dos diversos anticorpos antieritrocitários na população obstétrica; poucas, porém, enfocam o desfecho perinatal da Aloimunização a eles relacionada.

Tratando-se de patologia pouco freqüente e com amplo espectro de manifestações clínicas, deparamo-nos com viés de publicação, no sentido de privilegiar a experiência com pacientes de maior gravidade, descritos muitas vezes sob a forma de relatos de caso, em detrimento daqueles com evolução mais favorável. Seleccionamos, preferencialmente, os trabalhos que tenham rigor metodológico combinado com casuística expressiva.

Outrossim, a fim de apresentar o capítulo de maneira didática, agruparemos os trabalhos que discutiram isoladamente os sistemas Kell, Diego e Rh (antígeno c e antígeno E) e aqueles que analisaram em conjunto os diversos sistemas sangüíneos.

No âmbito nacional, ressaltamos a raridade de publicações atinentes ao tema. Carneiro⁴¹ foi o primeiro a publicar em nosso país a ocorrência de doença hemolítica perinatal secundária à imunização pelo antígeno Kell. Na década de 1970, Camano e colaboradores⁴² observaram o desfecho de gestação sensibilizada por aquele antígeno, em paciente com antecedente de óbito fetal e hidropisia. Após acompanhamento com espectrofotometria seriada

do líquido amniótico, os autores permitiram o nascimento de recém-nascido a termo sem características hidrópicas. No período neonatal, houve necessidade de fototerapia e de exsanguino transfusão.

Quatro relevantes trabalhos⁴³⁻⁴⁶ se propuseram a avaliar as repercussões perinatais da Aloimunização ao antígeno Kell. O primeiro, publicado na década de 1980⁴³, reconheceu, num período de 16 anos, 127 gestações sensibilizadas, das quais 13 resultaram em conceptos acometidos (Kell +). Destes, cinco (38%) tiveram curso desfavorável, isto é, dois óbitos intra-uterinos, um óbito neonatal e necessidade de exsanguino transfusão nos dois sobreviventes.

Em resposta ao trabalho anterior, grupo britânico publicou em 1991⁴⁴, os resultados obtidos ao longo de 25 anos. Consideraram ter a patologia curso mais benigno, uma vez que de 16 infantes afetados, de um total de 194 gestações sensibilizadas, nenhum teve curso letal, tampouco evolução para hidropisia. Demonstraram também baixa correlação entre o título do anticorpo e o prognóstico perinatal, visto que metade das mães de recém-nascidos acometidos tinha título de anticorpo menor ou igual a 1/16.

Um ano mais tarde, Bowman e demais autores⁴⁵ publicaram a experiência alcançada em 46 anos de assistência à população da região de Manitoba, Canadá. De 396 gestações sensibilizadas, 20 resultaram em recém-nascidos Kell positivo. Doze destes não receberam qualquer tratamento, dois foram submetidos à fototerapia e dois, à exsanguino transfusão. Houve três

óbitos intra-uterinos e um no período neonatal, conquanto ressaltem os autores terem todos os óbitos ocorrido entre os anos de 1948 e 1954.

Babinszki e colaboradores⁴⁶ compararam os resultados de cinco gestantes sensibilizadas pelo anti-Kell com aqueles de 36 grávidas aloimunizadas pelo antígeno D. Só foram incluídas pacientes submetidas à transfusão intra-uterina. O título do anticorpo foi substancialmente maior no grupo RhD em relação ao grupo Kell. Já as alterações ultra-sonográficas foram igualmente observadas entre as pacientes de ambos os agrupamentos. No que concerne à idade gestacional e ao peso ao nascimento, foram ambas as variáveis menores nas gestações sensibilizadas pelo anti-D. Neste último grupo, a avaliação de parâmetros laboratoriais dos recém-nados evidenciou menor hematócrito e maior concentração de bilirrubina, embora esta diferença não tenha alcançado significância estatística. Ainda nas gestações sensibilizadas pelo anti-D, os autores constataram uma pior evolução pós-natal, tendo em vista o maior período de internação na Unidade de Terapia Intensiva e a maior necessidade de exsanguino transfusão, realizada em 61% dos infantes afetados pela Aloimunização D e em nenhum do grupo Kell. Quanto à mortalidade perinatal, registraram-se cinco óbitos fetais, todos no grupo D.

Alves de Lima e colaboradores⁴⁷ relataram, na década de 1980, o desenvolvimento de icterícia rapidamente progressiva, resultante de Aloimunização pelo anti-Di^a, anticorpo do sistema Diego, em recém-nascido de

senhora de origem japonesa residente no Brasil. Após uma única exsanguino transfusão, houve evolução neonatal favorável com alta hospitalar em boas condições no oitavo dia de vida.

Em outra publicação nacional, Junqueira e Rocha Neto⁴⁸ descreveram a evolução pós-natal de infante com teste de Coombs direto fortemente positivo, secundário também à sensibilização materna por anti-Di^a. Apesar do desenvolvimento de icterícia, houve adequada evolução, sem necessidade de fototerapia ou transfusão.

Bowel e outros autores⁴⁹ reuniram ao longo de oito anos, 177 gestações sensibilizadas pelo anti-c. Encontraram um óbito perinatal e necessidade de exsanguino transfusão em 13 recém-nascidos. Comparativamente, a Aloimunização anti-D, no mesmo período, foi responsável por 30 óbitos e 131 exsanguino transfusões.

Publicação mais recente⁵⁰, também enfocando a Aloimunização anti-c, encontrou entre os anos de 1967 a 2001, 102 gestações sensibilizadas, das quais 55 preencheram os critérios de inclusão do estudo. Entre os 46 infantes afetados, 12 (26%) foram classificados como gravemente comprometidos, ou por terem sido submetidos à transfusão intra-uterina (8) ou terem apresentado hemoglobina ao nascimento menor do que 10 g/dl.

Outro estudo recentemente publicado⁵¹ avaliou as repercussões perinatais de 32 casos de DHPN relacionada ao anti-E, encontrados ao longo de 45 anos. As pacientes foram divididas segundo o título do anticorpo.

Naquelas com título menor que 1/32 (16 pacientes), o resultado foi extremamente favorável, uma vez que todas as crianças nasceram a termo e tiveram curso neonatal sem quaisquer complicações. Já nas sensibilizadas com título maior ou igual a 1/32, quatro foram submetidas à transfusão intra-uterina, incluindo feto hidrópico que evoluiu a óbito. Houve ainda seis partos prematuros e necessidade de transfusão e/ou exsanguino transfusão em cinco recém-nascidos. Os autores concluem que, embora rara, a Aloimunização anti-E pode determinar quadros de DHPN severa com necessidade de intervenção pré-natal.

Estudo australiano⁵² publicado em 1977 avaliou de forma conjunta as repercussões perinatais dos anticorpos não-relacionados ao antígeno D. Doença hemolítica foi encontrada em associação aos sistemas Kell, MNS e Duffy além dos antígenos não-D do sistema Rh. Doença hemolítica grave com necessidade de exsanguino transfusão foi registrada somente em pacientes do sistema Kell e do Rh, especificamente c e E. De um total de 303 recém-nascidos de mães sensibilizadas pelo anti-Lewis ou anti-P, supostamente não implicados na patologia, nenhum manifestou hemólise, verificado pelo teste de Coombs direto negativo.

Estudo conduzido por Belfrage e vários autores⁵³ investigou o desfecho perinatal de 122 gestações complicadas por Aloimunização moderada ou severa, assim classificadas por terem sido submetidas à amniocentese e/ou à exsanguino transfusão no período neonatal. O grupo de estudo incluiu 69

casos de sensibilização anti-D e 53 casos de sensibilização não-D. Sessenta e cinco por cento dos recém-nascidos de mães sensibilizadas ao antígeno D e 30% dos recém-nascidos do grupo não-D necessitaram de exsanguino transfusão. Transfusão intra-uterina foi realizada em 10 fetos, estando nove associados ao anti-D e o restante ao anti-Fy^a, anticorpo do sistema Duffy. Houve ainda cinco óbitos perinatais (dois óbitos fetais e três neonatais), todos no grupo D.

A maior gravidade da Aloimunização D em relação aos outros antígenos foi também relatada em outra publicação escandinava. Filbey e colaboradores⁵⁴ compararam a necessidade de fototerapia isolada e de exsanguino transfusão entre os infantes de gestações sensibilizadas pelos diferentes sistemas sangüíneos. Quando o antígeno D encontrou-se envolvido, 46% necessitaram de fototerapia, enquanto a taxa correspondente para o grupo Duffy e Kell foi de 22% e 19%, respectivamente. Quanto à exsanguino transfusão, houve indicação do tratamento em 29% dos neonatos do grupo D; já nos grupos Duffy e Kell, ela se fez igualmente necessária em 6% das vezes.

Os autores observaram ainda os resultados perinatais de gestações sensibilizadas por antígenos eritrocitários de menor relevância clínica, particularmente aqueles pertencentes ao sistema Lewis. De um total de 396 recém-nascidos, 3 necessitaram de fototerapia, embora, em todas as ocasiões, por indicações não-relacionadas à DHPN.

Howard e colaboradores⁵⁵ identificaram, num período de um ano, 144 gestantes sensibilizadas por anticorpos não-D clinicamente importantes. Destas, 73 continham anticorpos do sistema Rh, incluindo anti-c, anti-C, anti-e e anti-E; 71 possuíam anticorpos não Rh, abrangendo anti-K, anti-Jk^a, anti-Fy^a e anti-S. Nenhuma transfusão intra-uterina foi realizada no grupo. Treze infantes (9%) receberam fototerapia. Quanto à exsanguino transfusão, houve indicação do procedimento em quatro indivíduos (2,8%), três anti-c e um anti-E.

Chandrasekar e outros autores⁵⁶ realizaram na Irlanda do Norte, num período de um ano, estudo com desenho similar ao de Howard, diferindo, no entanto, quanto a um dos critérios de inclusão. O estudo irlandês incluiu somente gestantes sensibilizadas por anticorpos não-D com título maior ou igual a 1/16. Setenta e cinco gestantes foram incluídas. Os principais anticorpos envolvidos foram anti-K (38 casos), anti-c (20 casos), anti-Fy^a (8 casos) e anti-E (5 casos). Não se realizou nenhuma transfusão intra-uterina no grupo de estudo, assim como não se verificou nenhum óbito perinatal. Nove infantes, a despeito do teste de Coombs direto positivo, não receberam qualquer tratamento; 17 receberam fototerapia (sendo 10 anti-c), 4 foram submetidos à transfusão ou exsanguino transfusão, sendo 2 anti-c, 1 anti-Kell e 1 anti-E.

Pediatras de diversos centros da Holanda⁵⁷ notificaram durante dois anos a ocorrência de 81 casos de doença hemolítica atribuída a anticorpos

irregulares. A maior parte dos casos identificados envolveu o sistema Rh (anti-c e anti-E) e o sistema Kell. Quanto à terapêutica empregada, 21 (26%) recém-nascidos não receberam qualquer tratamento, 24 (30%) foram tratados com fototerapia, enquanto 36 (44%) foram submetidos à transfusão e/ou à exsanguino transfusão, ou ainda, à transfusão intra-uterina (3 casos).

3.PROPOSIÇÃO

Este trabalho tem por objetivo avaliar o desfecho perinatal da Aloimunização eritrocitária não-relacionada ao antígeno RhD, acompanhada no Setor de Atendimento à Gestante Rh negativo e Aloimunizada, da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da Unifesp - EPM. De forma complementar, é desígnio deste estudo relacioná-lo com os resultados perinatais da Aloimunização pelo antígeno RhD, e também com grupo controle.

Serão considerados dados relativos à gestação, ao parto e ao recém-nado, a saber:

- título do anticorpo;
- alterações ultra-sonográficas verificadas ao longo do acompanhamento pré-natal;
- transfusão intra-uterina;
- via de parto;
- idade gestacional no momento do parto;
- peso ao nascimento;
- índice de Apgar no quinto minuto;
- hematócrito do recém-nascido;

- transfusão e/ou exsanguino transfusão no recém-nado;
- tempo de internação no berçário;
- natimortos e óbitos neonatais intra-hospitalares.

4.METODOLOGIA

Estudo observacional descritivo constituído por pacientes acompanhadas no Setor de Atendimento à Gestante Rh negativo e Aloimunizada do Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, no período compreendido entre Janeiro de 2000 a Julho de 2005.

Este estudo recebeu parecer favorável, após ser analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo - Hospital São Paulo, conforme anexo 1.

4.1 Pacientes e Método

É norma do Serviço de Hematologia da Escola Paulista de Medicina, em conjunto com o Departamento de Obstetrícia, rastrear, por ocasião da primeira consulta de pré-natal, a presença de anticorpos anti-eritrocitários em todas as gestantes. Assim, anticorpos contra os seguintes antígenos podem ser identificados:

Rh: D, C, E, c, e, Cw

Kell: K, k (celano), Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b

Duffy : Fy^a, Fy^b

Kidd : JK^a, JK^b

Lewis: Le^a, Le^b

P: P1

MNS : M, N, S, s

Lutheran: Lu^a, Lu^b

Diego: Di^a

Neste estudo incluíram-se as gestantes que apresentaram anticorpos contra quaisquer destes antígenos e que tenham atingido a segunda metade da gravidez .

Para avaliarmos os dados pertinentes ao trabalho, dividimos as pacientes em três grupos:

- sensibilizadas por outros antígenos eritrocitários, que não o D (grupo A);
- Rh negativo sensibilizadas pelo antígeno D (grupo B);
- Rh negativo não-sensibilizadas (grupo C - controle).

Identificamos, ao longo do período de estudo, 15 gestantes sensibilizadas por outros antígenos eritrocitários, as quais compuseram o grupo A. No mesmo período, reconhecemos 55 grávidas sensibilizadas pelo antígeno D, dentre as quais havia duas gemeligestas (57 conceptos), que integraram o grupo B. O grupo C foi constituído por 130 pacientes Rh negativo não-sensibilizadas, por vezes acompanhadas em outros setores do Departamento de Obstetrícia, em razão de patologias concomitantes.

Os três grupos foram caracterizados quanto à idade materna e o número de partos.

- Idade materna – definida em anos, no momento da admissão em nosso Serviço, determinando-se a idade média nos três grupos estudados.
- Paridade – Após apurar o número de partos, constituímos dois subgrupos: o primeiro, constituído por pacientes com até três partos, e o segundo, composto por gestantes com quatro ou mais partos.

Foram avaliadas nos três grupos as seguintes variáveis:

- Título do anticorpo: Antes de se determinar propriamente o título, procede-se à pesquisa de anticorpos irregulares. Descreveremos de maneira sucinta o método. Inicialmente, se mistura ao soro que se pretende estudar, hemácias do grupo sangüíneo O previamente fenotipadas para os antígenos eritrocitários mais comuns (hemácias de triagem) e, em seguida, se adiciona o reagente antiglobulina (soro de Coombs). Uma vez positiva a pesquisa de anticorpos irregulares, considerados aqueles de encontro não-esperado, submete-se o soro a painel de hemácias (Anexo 2), a fim de identificar o anticorpo envolvido. Na seqüência seu título é verificado através de sucessivas diluições, valorizando-se titulação maior ou igual a 1/16, nível a partir do qual pode haver DHPN grave. Nas gestantes sensibilizadas com baixa concentração do anticorpo (< 1/16), recomenda-se determinação mensal do título, a fim de

surpreender elevação⁵⁸. Neste estudo, foi considerado o maior título obtido ao longo do seguimento pré-natal.

- Alterações ultra-sonográficas - Foram observados os sinais que pudessem sugerir a instalação de anemia, como a alteração volumétrica do líquido amniótico, áreas de maior ecogenicidade placentária, aumento da espessura placentária, hepato-esplenomegalia, assim como hidropisia manifesta. Constituímos dois subgrupos:
 - os que tenham apresentado quaisquer dos sinais ultra-sonográfico preditos, foram designados “com alteração”;
 - aqueles que não tenham exibido sinais de anemia à luz do ultra-som, designados “sem alteração”;
- Transfusão intra-uterina: Seguindo o protocolo do Setor de Aloimunização da Disciplina de Medicina Fetal da UNIFESP - EPM, indica-se o procedimento, quando a concentração de hemoglobina fetal, sugerido pela espectrofotometria do líquido amniótico ($\Delta DO_{450} > 0,20$)⁵⁹ ou pela Dopplervelocimetria da artéria cerebral média (pico de velocidade sistólica acima de 1,5 múltiplos da mediana, segundo Mari e colaboradores²⁸) predisser anemia fetal moderada ou grave;
- Via de parto - Foi considerado o parto por via vaginal, confrontando-se com as que se submeteram à cesariana;

- Idade Gestacional no momento do parto - Foi designado prematuro o recém-nascido com menos de 37 semanas completas, segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde⁶⁰. A idade gestacional foi firmada com base na data conhecida do início da última menstruação, assim como nos dados do exame obstétrico e da ultra-sonografia realizada na primeira metade da gravidez e complementados através do Escore de New Ballard⁶¹. Formamos dois conjuntos:
 - recém-nascidos com idade gestacional menor que 37 semanas;
 - recém-nascidos com 37 ou mais semanas;
- Peso do recém-nado - expresso em gramas. Dois ajuntamentos foram constituídos:
 - os que pesaram menos de 2.500g ao nascer;
 - aqueles que pesaram 2.500g ou mais ao nascimento;
- Índice de Apgar⁶² avaliado no quinto minuto de vida pelo neonatologista. Formamos dois subgrupos:
 - Apgar < 7;
 - Apgar ≥ 7;
- Hematócrito ao nascimento - Dosado rotineiramente em todas as gestantes sensibilizadas, a partir de amostra de sangue do cordão

umbilical, obtido imediatamente após o seu clampeamento. Foi avaliada e comparada a média do hematócrito entre os grupos A e B.

- Transfusão e/ou exsanguino transfusão no recém nascido – A transfusão é realizada de acordo com o protocolo da Disciplina de Neonatologia da Escola Paulista de Medicina (Anexo 3), que indica o procedimento baseado no nível de hematócrito e na necessidade de ventilação mecânica, ou ainda, em situações clínicas específicas (presença de insuficiência cardíaca, cardiopatia congênita cianótica, choque, necessidade de cirurgia, etc). A exsanguino transfusão pode ser indicada logo após o nascimento, quando a bilirrubina indireta no sangue de cordão for superior a 4 mg/dl e/ou hematócrito inferior a 12 g/dl. Nas primeiras horas de vida, valoriza-se a taxa de elevação da bilirrubina indireta. Diante de elevação igual ou superior a 0,5 mg/dl/hora, indica-se o procedimento, ou ainda, segundo os níveis de bilirrubina total, de acordo com o peso de nascimento e a presença de fatores agravantes da hiperbilirrubinemia (Anexo 4).
- Tempo de internação no berçário - Caracterizado em dias e subdividido em dois grupos:
 - até três dias;
 - maior do que três dias de permanência no berçário.

- Natimortos - Valemo-nos de orientações dadas pelo Manual de Classificação Estatística Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbito, da Organização Mundial de Saúde⁶⁰. Assim, consideramos natimorto o conceito com peso superior a 500g e que não apresentou qualquer sinal de vida após o nascimento.
- Óbito neonatal intra-hospitalar – Denomina-se mortalidade neonatal intra-hospitalar aquela ocorrida após o nascimento e com o recém-nascido ainda internado.

Os estudos ultra-sonográficos, as amniocenteses e as transfusões intra-uterinas, bem como todo o acompanhamento pré e pós-natal, foram realizados e supervisionados pelo grupo responsável pelo Setor de Atendimento à Gestante Rh negativo e Aloimunizada da Unifesp - EPM.

Na realização dos exames ecográficos, utilizou-se o aparelho Power Vision 6000, Toshiba, Tokyo, Japão, com transdutor convexo de 3.5-MHz. A análise espectrofotométrica, quando necessária, foi realizada no Banco de Sangue do Hospital São Paulo, sob a orientação da Disciplina de Hematologia da Unifesp-EPM.

As variáveis preditas que fazem parte desta pesquisa, após terem sido analisadas com esmero, foram inseridas em planilha própria, visando facilitar a coleta dos dados. (Anexo 5)

Estes dados foram selecionados nos prontuários relativos à paciente e ao recém-nascido e nas fichas próprias do Setor de Atendimento à gestante

Rh negativa e Aloimunizada. Assinale-se que, nestes prontuários, nos detivemos também no apuro das anotações diárias, que continham a evolução clínica da paciente e do recém-nado.

4.2 Método Estatístico

No estudo de possíveis associações nas tabelas analisadas, foi usado o teste do quiquadrado (χ^2), obedecendo-se às restrições de Cochran e, quando estas estiveram presentes, foi realizado o teste exato de Fisher. Assinala-se que por causa do tamanho da amostra, levou-se em consideração no cálculo do χ^2 a correção de Yates⁶³.

Na avaliação de possíveis diferenças quanto ao valor do hematócrito entre os grupos A e B, foi empregado o teste não-paramétrico para duas amostras independentes, de Mann-Whitney. Cumpre relatar que na utilização de teste não-paramétrico, pressupõe-se que a distribuição da variável hematócrito não apresentou distribuição de Gauss e, portanto, foram calculadas as médias a título de informação, não se apurando o desvio padrão, pois, nesta situação, o seu cálculo não faz sentido.

O nível de rejeição para a hipótese de nulidade foi fixado sempre em um valor $\leq 0,05$ (5%).

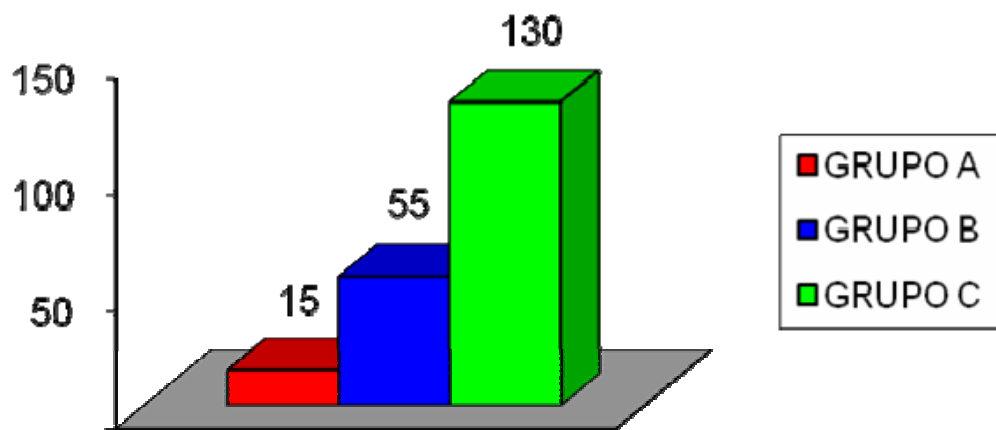
Quando a estatística calculada apresentou significância, assinalamos com asteriscos (*); caso contrário, isto é, não-significante, usamos N.S.

5.RESULTADOS

TABELA E GRÁFICO 1

NÚMERO DE GRAVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
NÚMERO	15	55	130



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

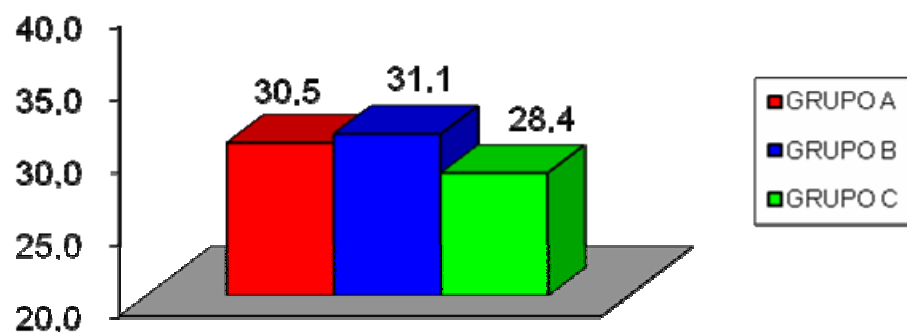
GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 2

IDADE MÉDIA DAS GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
IDADE MÉDIA	30,5	31,1	28,4



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

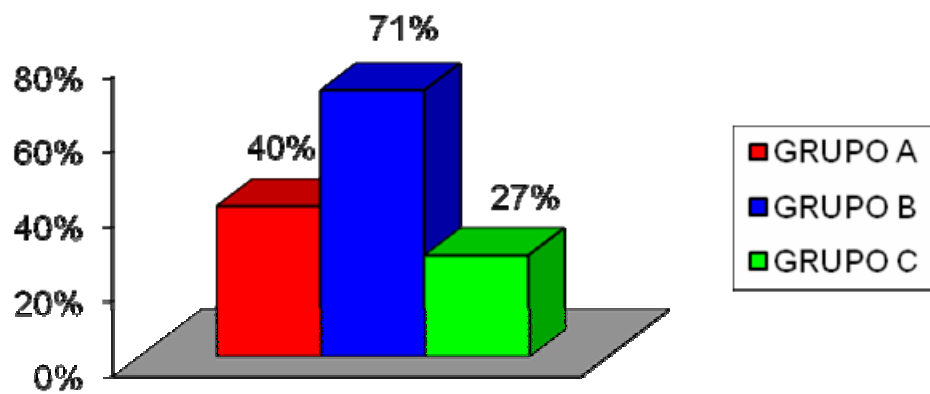
GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 3

NÚMERO DE PARTOS EM GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
<IV	9	60%	16	29%	95	73%
≥IV	6	40%	39	71%	35	27%



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 4

SISTEMAS SANGÜÍNEOS ESTUDADOS EM GRÁVIDAS COM ALOIMUNIZAÇÃO NÃO RELACIONADA AO ANTÍGENO D

SISTEMA SANGÜÍNEO	NÚMERO ESTUDADO
LEWIS	7
KELL	3
MNS	3
DIEGO	2
	15

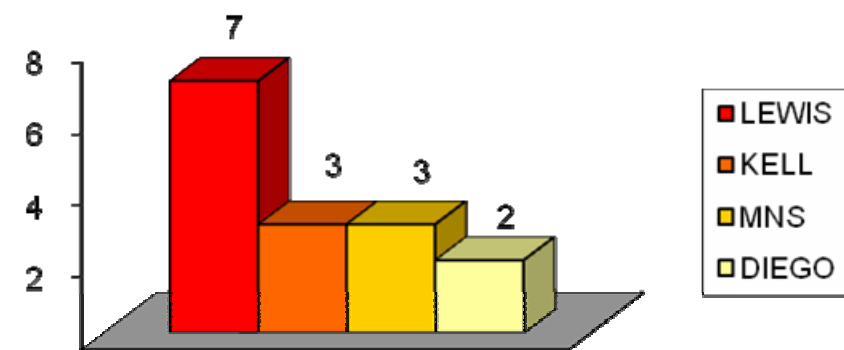
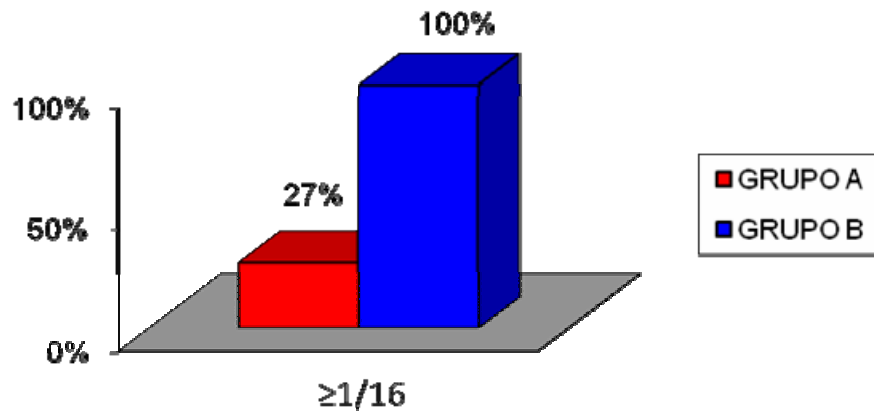


TABELA E GRÁFICO 5

TÍTULO DO ANTICORPO EM GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS
RELACIONADOS OU NÃO AO ANTÍGENO D

	GRUPO A		GRUPO B	
< 1/16	11	73%	-	0%
≥ 1/16	4	27%	55	100%

P < 0,0001*



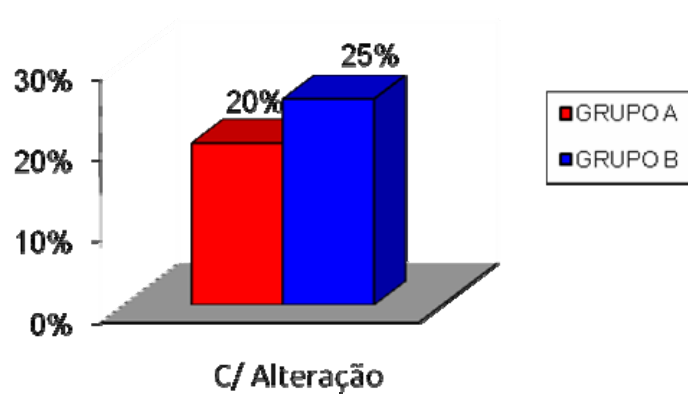
GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS
GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

TABELA E GRÁFICO 6

ALTERAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA EM GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS RELACIONADOS OU NÃO AO ANTÍGENO D

		GRUPO A	GRUPO B
COM ALTERAÇÃO	3	20%	14 25%
SEM ALTERAÇÃO	12	80%	41 75%

$p = 0,9227$ N.S.



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

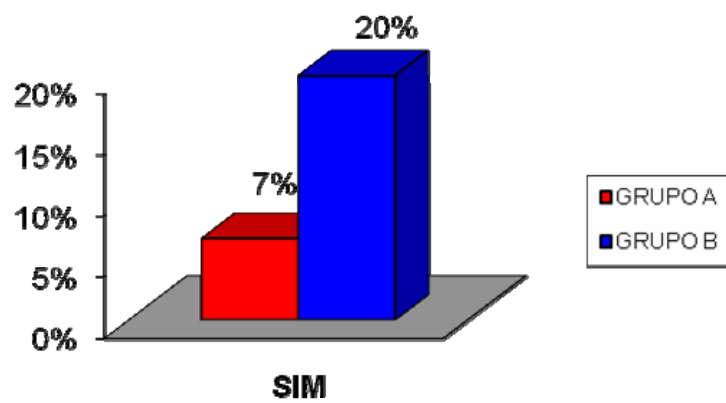
GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

TABELA E GRÁFICO 7

NECESSIDADE DE TRANSFUSÃO INTRA-UTERINA EM GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS RELACIONADOS OU NÃO AO ANTÍGENO D

	GRUPO A		GRUPO B	
SIM	1	7%	11	20%
NÃO	14	93%	44	80%

P = 0,4076 N.S.



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS
GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

TABELA E GRÁFICO 8

TIPO DE PARTO NAS GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS NÃO RELACIONADOS AO ANTÍGENO D E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO C	
VAGINAL	7	47%	73	56%
CESÁREA	8	53%	57	44%

p = 0,6705 N.S.

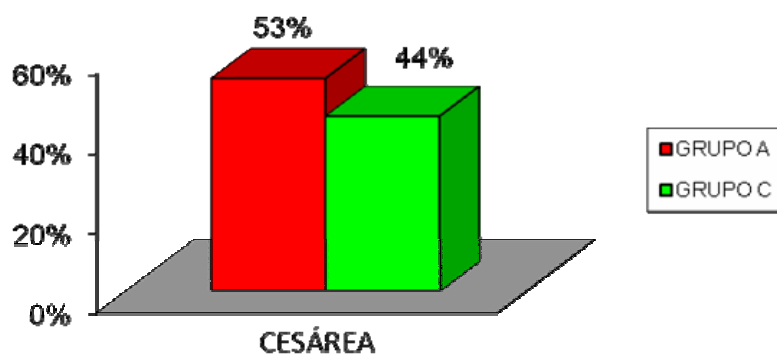
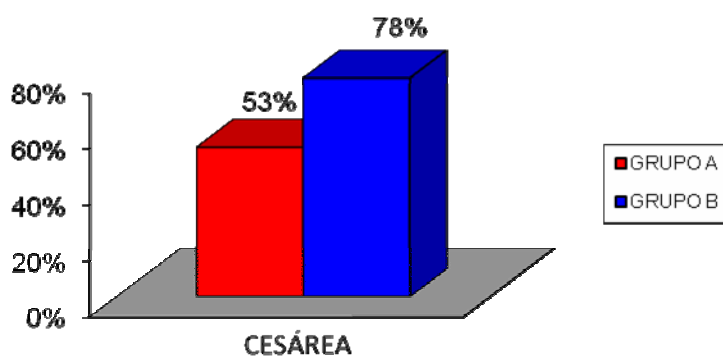


TABELA E GRÁFICO 9

TIPO DE PARTO NAS GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

	GRUPO A		GRUPO B	
VAGINAL	7	47%	12	22%
CESÁREA	8	53%	43	78%

P = 0,1117 N.S.



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 10

IDADE GESTACIONAL DE RECÉM-NASCIDOS ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS NÃO RELACIONADOS AO ANTÍGENO D E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO C	
< 37 SEM	4	27%	9	7%
≥ 37 SEM	11	73%	121	93%

P = 0,0397 *

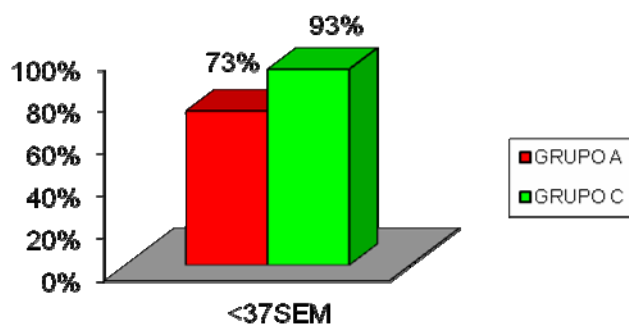
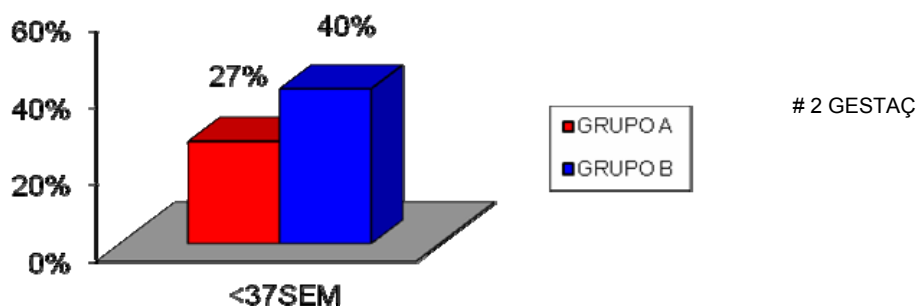


TABELA E GRÁFICO 11

IDADE GESTACIONAL DE RECÉM NASCIDOS ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

	GRUPO A		GRUPO B	
< 37 SEM.	4	27%	23	40%
≥ 37 SEM	11	73%	34	60%

P = 0,5001 N.S.



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 12

PESO DOS RECÉM NASCIDOS ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS NÃO RELACIONADOS AO ANTÍGENO D E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO C	
< 2.500g	4	27%	9	7%
≥ 2.500g	11	73%	121	93%

P = 0,0397 *

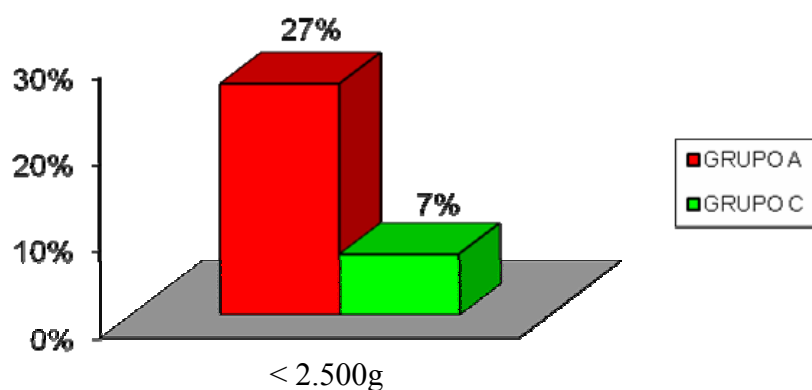
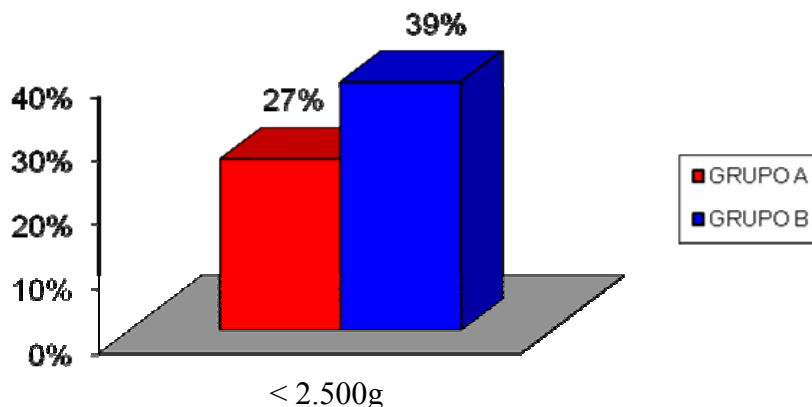


TABELA E GRÁFICO 13

PESO DOS RECÉM NASCIDOS ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

	GRUPO A		GRUPO B	
< 2.500g	4	27%	22	39%
≥ 2.500g	11	73%	35	61%

P = 0,5797 N.S.



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS
 GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D
 GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 14

ÍNDICE DE APGAR NO 5º MINUTO DE RECÉM-NASCIDOS ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS NÃO RELACIONADOS AO ANTÍGENO D E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO C	
APGAR < 7	1	7%	1	1%
APGAR ≥ 7	13	93%	128	99%

p = 0,4661 N.S.

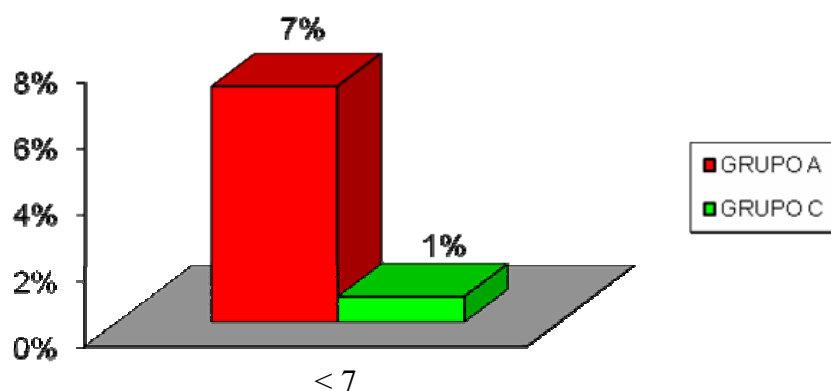
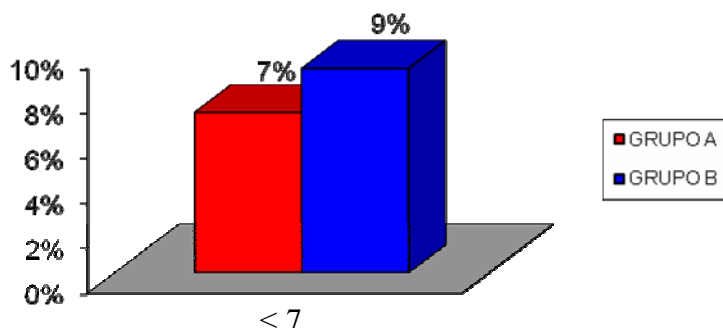


TABELA E GRÁFICO 15

ÍNDICE DE APGAR NO 5º MINUTO DE RECÉM-NASCIDOS ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

	GRUPO A		GRUPO B	
APGAR < 7	1	7%	5	9%
APGAR ≥ 7	13	93%	50	91%

P = 0,8174 N.S.



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

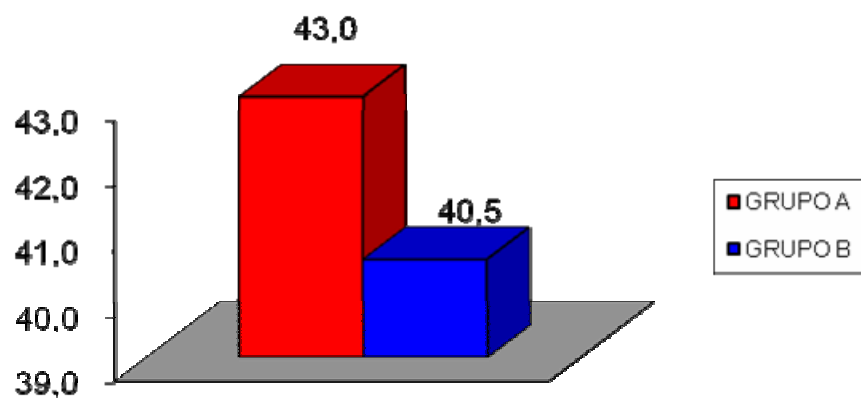
GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 16

MÉDIA DO HEMATÓCRITO EM RECÉM-NASCIDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

	GRUPO A	GRUPO B
HEMATÓCRITO	43,0	40,5

TESTE DE MANN-WHITNEY 4,846 *



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

TABELA E GRÁFICO 17

NECESSIDADE DE TRANSFUSÃO E/OU EXSANGUINO TRANSFUSÃO EM INFANTES DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENO ERITROCITÁRIOS NÃO RELACIONADOS AO ANTÍGENO D E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO C	
SIM	2	14%	1	1%
NÃO	12	86%	128	99%

P = 0,0179 *

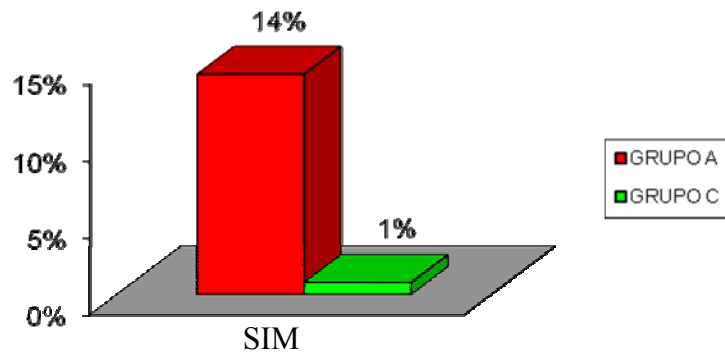
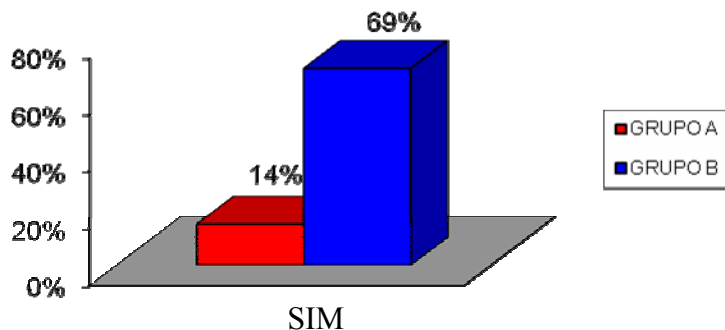


TABELA E GRÁFICO 18

NECESSIDADE DE TRANSFUSÃO E/OU EXSANGUINO TRANSFUSÃO EM INFANTES ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

	GRUPO A		GRUPO B	
SIM	2	14%	38	69%
NÃO	12	86%	17	31%

P = 0,0007 *



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS
 GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D
 GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 19

TEMPO DE INTERNAÇÃO DOS INFANTES ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS NÃO RELACIONADOS AO ANTIGENO D E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO C	
≤ 3 DIAS	12	86%	127	98%
> 3 DIAS	2	14%	2	2%

P = 0,0586 N.S.

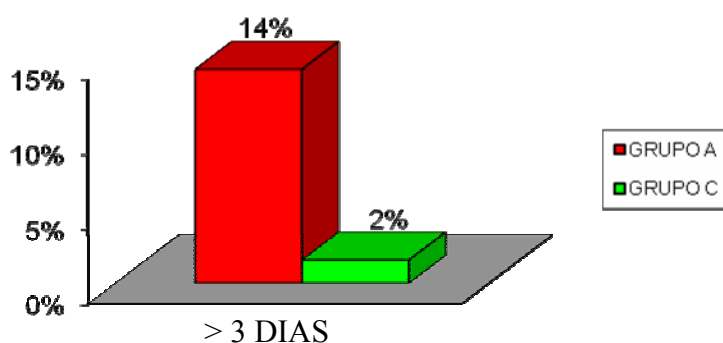
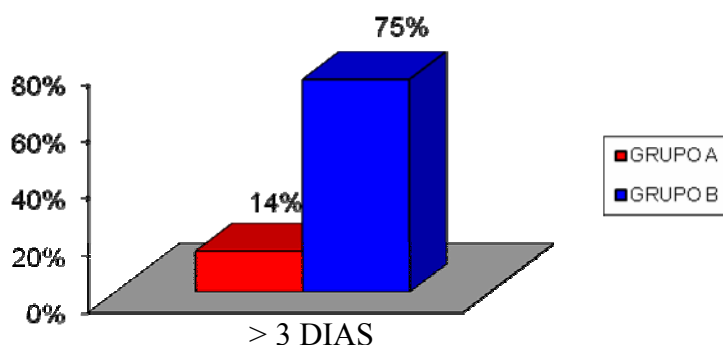


TABELA E GRÁFICO 20

TEMPO DE INTERNAÇÃO DOS INFANTES ORIUNDOS DE GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS

	GRUPO A		GRUPO B	
≤ 3 DIAS	12	86%	14	25%
> 3 DIAS	2	14%	41	75%

P < 0,0001 *



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 21

NÚMERO DE NATIMORTOS EM GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS NÃO RELACIONADOS AO ANTÍGENO D E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO C	
NATIMORTO	1	7%	1	1%
	14	93%	129	99%

P = 0,5187 N.S.

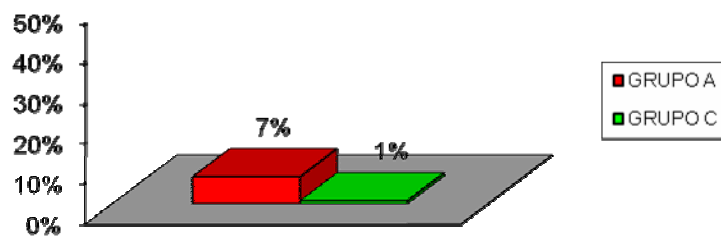
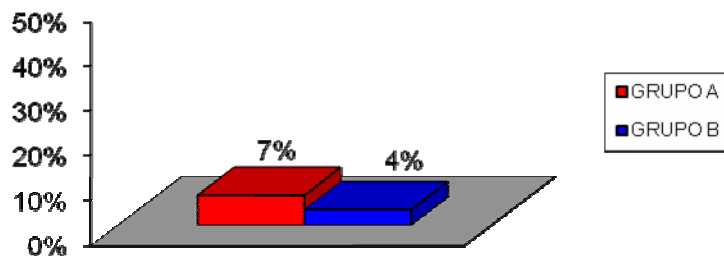


TABELA E GRÁFICO 22

NÚMERO DE NATIMORTOS EM GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

	GRUPO A		GRUPO B	
NATIMORTO	1	7%	2	4%
	14	93%	55	96%

P = 0,6046 N.S.



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

TABELA E GRÁFICO 23

ÓBITO NEONATAL INTRA-HOSPITALAR EM GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS NÃO RELACIONADOS AO ANTÍGENO D E GRUPO CONTROLE

	GRUPO A		GRUPO C	
ÓBITO NEONATAL	-	0%	-	0%
	15	100%	130	100%

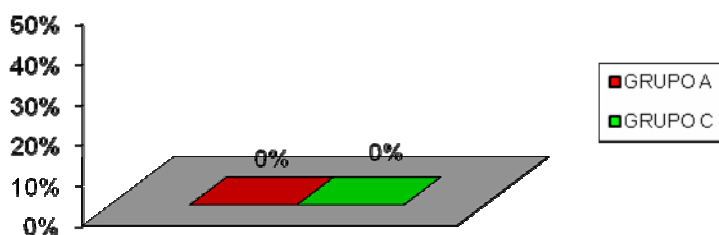
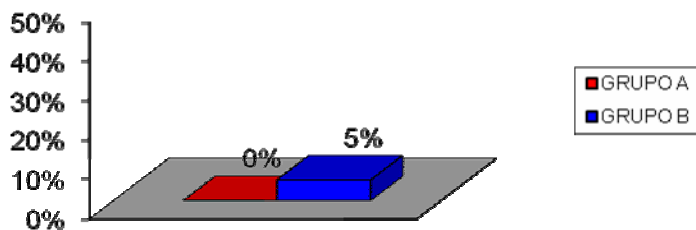


TABELA E GRÁFICO 24

ÓBITO NEONATAL INTRA-HOSPITALAR EM GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

	GRUPO A		GRUPO B	
ÓBITO NEONATAL	-	0%	3	5%
	15	100%	54	95%



GRUPO A: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS POR OUTROS ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

GRUPO B: GRÁVIDAS SENSIBILIZADAS PELO ANTÍGENO D

GRUPO C: GRÁVIDAS Rh- NÃO SENSIBILIZADAS

6.DISSCUSSÃO

A Aloimunização eritrocitária não-relacionada ao antígeno D vem apresentando nas últimas décadas participação crescente no montante de pacientes sensibilizadas. Este fato foi claramente demonstrado por Geifman-Holtzman e colaboradores⁶⁴ que, revisando os registros de um importante banco de sangue da cidade de Nova Iorque, no período compreendido entre os anos de 1993 e 1995, encontraram 452 mulheres sensibilizadas por um total de 550 anticorpos. O sistema Rh contribuiu com 43% dos casos, sendo 18,4% atribuídos ao anti-D. Tanto os anticorpos do sistema Kell como aqueles do sistema Lewis foram encontrados com maior frequência do que o anti-D, 22% e 20,5%, respectivamente. Os autores compararam ainda os resultados obtidos a estudos prévios^{52;54;65;66}. Em um deles⁶⁵, realizado no final da década de 1960, a proporção de anti-D sobre o total de anticorpos era de 63%, demonstrando uma participação substancialmente maior do que a encontrada nos anos de 1990 (18%). Em contrapartida, a Aloimunização anti-Kell apresentou significativo acréscimo em sua contribuição, quando comparados os períodos, ou seja, 3,2% em 1967 contra 22% em 1995.

À medida que se intensificam os esforços para ampliar a prescrição da imunoglobulina anti-D, tanto nas situações durante a gestação, como no período pós-parto, é provável que esta forma de sensibilização (não-D) se torne ainda mais comum nos próximos anos.

Em estudo de prevalência envolvendo expressiva casuística (mais de 110.000 amostras avaliadas), Filbey e colaboradores⁵⁴ encontraram, numa população de gestantes, os seguintes anticorpos irregulares em ordem decrescente: anti-Le^a e anti-Le^b (29%), anti-E (6,1%), anti-Kell (5,7%), anti-P (5,7%), anti-c (4,5%), anti-C (4,3%), anti-MNS (4,2%), entre outros.

Nosso trabalho está em consonância com o estudo predito no que se refere ao encontro de anticorpos do sistema Lewis, bem como daqueles dos sistemas Kell e MNS. Chama a atenção, no entanto, a não inclusão em nosso estudo de anticorpos não-D do sistema Rh, encontrados em cerca de 1/3 das amostras do estudo de Filbey e outros autores. Nossa pequena amostra certamente teve influência nestes resultados. Diferenças étnicas entre a população brasileira, ricamente miscigenada, e a população caucasiana, devem ter desempenhado também papel importante nesta observação. Vale a pena dizer que anticorpos do sistema Diego, encontrados em duas de nossas pacientes, são, se não ausentes, de frequência quase nula entre caucasianos, não tendo sido sequer mencionados na maior parte dos trabalhos referenciados.

Interessante ainda notar que, no período de cinco anos do presente estudo, encontramos 78% das pacientes sensibilizadas ao antígeno D (55 / 70). Este número contrasta com a proporção de cerca de 20% de casos de sensibilização D encontrada em países desenvolvidos em publicações recentes^{54;64}. Ocorre, porém, que, no Brasil e em grande parte dos países em

desenvolvimento, a profilaxia medicamentosa não é adequadamente utilizada, não só por seu elevado custo, mas também pela desinformação médica. Baiocchi⁶⁷, ao estudar a população de gestantes do sistema público da cidade de São Paulo constatou que 83% das parturientes Rh negativo não haviam recebido a imunoglobulina anti-D por ocasião da 28ª semana, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde⁶⁸.

O rastreamento universal de anticorpos antieritrocitários é realizado em qualquer gestante independentemente de seu *status* para o antígeno D. É preconizado nos Estados Unidos e em vários países da Europa^{58;69}, contudo, muitas das Unidades Básicas de Saúde, fonte de encaminhamento de parcela considerável de nossas pacientes, só os rastreiam naquelas Rh negativo.

Lembramos que a pesquisa de anticorpos irregulares torna-se impositiva em algumas situações: transfusão (materna) prévia, uso de drogas injetáveis e mau passado obstétrico de causa desconhecida (óbito fetal, recém-nascido hidrópico, necessidade de fototerapia e/ou transfusão no recém-nascido).

Títulos maiores ou iguais a 1/16 foram encontrados em quatro (27%) pacientes do grupo A e em todas as pacientes do grupo B. Este achado reflete a maior imunogenicidade do antígeno D em relação aos outros antígenos. Embora exista correlação entre o título do anticorpo e o prognóstico fetal, o título do anticorpo apresenta uma série de limitações, devendo-se valorizar mais o seu comportamento no transcurso da gravidez do que um valor pontual.

Hopkins⁷⁰ observou pequena elevação dos títulos mesmo entre gestantes portando fetos Rh negativo (na Aloimunização anti-D).

O título do anticorpo se reveste de maior importância na primeira gestação sensibilizada, situação na qual não se tem o parâmetro clínico do grau de comprometimento ocasionado pela afecção. Identifica as gestantes sobre as quais deveremos lançar mão de propedêutica subsidiária e acompanhar de forma mais cautelosa.

Em relação às alterações ultra-sonográficas no acompanhamento pré-natal das gestantes sensibilizadas, ocorrem tardiamente, como já observaram Oepkes e Divakaran e demais autores^{71;72}, de forma que a ausência de alterações não exclui a possibilidade de doença hemolítica severa. O caráter muitas vezes sutil destas alterações, aliado à falta de critérios objetivos para seu reconhecimento, constitui dificuldades adicionais deste recurso. Citem-se, por exemplo, as modificações placentárias presentes na DHPN, sujeitas a diferentes interpretações, mesmo entre profissionais experientes. Por outro lado, o achado de hidropisia, sinal indubitavelmente associado à anemia grave, é facilmente reconhecido pela ultra-sonografia.

A Dopplervelocimetria da artéria cerebral média, método propedêutico adotado pelo Setor de Atendimento à Gestante Rh negativo e Aloimunizada da UNIFESP-EPM, desde 2002, é capaz de reconhecer o estado anêmico em fases mais precoces, diminuindo destarte a dificuldade da ultra-sonografia em predizer anemia fetal.

O conjunto de alterações ultra-sonográficas foi reconhecido em cerca de 20% das pacientes dos grupos A e B e, uma vez que ocorrem tardiamente, refletem nossa boa norma assistencial. Quanto à hidropisia, a reconhecemos em uma oportunidade no grupo A e em quatro no grupo B.

Embora defendamos a intervenção pré-natal baseada na análise Dopplervelocimétrica, em consonância com as evidências mais recentes, encontram-se ainda opiniões divergentes. Alguns autores⁷³ propõem que a funiculocentese seja realizada somente à luz dos primeiros sinais de ascite fetal, reduzindo sobremaneira o número de procedimentos invasivos. No entanto, isso não compromete o desfecho perinatal, haja vista os conceitos terem apresentado índice de sobrevivência semelhante ao encontrado entre aqueles seguidos pela Dopplervelocimetria. Questionam a necessidade de tratamento (intra-uterino) nos fetos anêmicos compensados, à semelhança da reposição de hemoderivados nos adultos, nos quais muito se valoriza a existência de sintomatologia. A transfusão intra-uterina tem sido habitualmente realizada em nosso Setor nos fetos prematuros (com idade gestacional menor que 34 semanas) e portadores de anemia pronunciada.

A terapêutica invasiva foi indicada em uma paciente (7%) do grupo A e em 11 (20%) do grupo B. Apesar da não-significância estatística, nota-se uma maior tendência à DHPN grave no grupo B. O feto do grupo A submetido à transfusão intra-uterina encontrava-se hidrópico por ocasião do primeiro procedimento, repetido em mais cinco oportunidades. Já entre as 11 pacientes

do grupo B submetidas a tratamento intra-uterino, o achado de hidropisia esteve presente em 4 ocasiões.

O feto hidrópico do grupo A foi reconhecido em gestação sensibilizada por anti-K, anticorpo do sistema Kell, tendo apresentado maior título de 1 / 512. Recentemente, já na etapa final de elaboração do presente estudo, fomos surpreendidos pelo retorno da paciente ao nosso ambulatório. A mesma encontrava-se gestante de 24 semanas e ao exame ecográfico apresentou feto novamente hidrópico. Até o momento realizaram-se três transfusões intra-uterinas. Este caso certamente enriquecerá ainda mais a experiência do Setor com a patologia.

Existem na literatura inúmeros casos de doença hemolítica severa em associação à Aloimunização Kell, incluindo fetos hidrópicos e natimortos. O achado de hidropisia, presente neste caso, facilitou o reconhecimento da forma grave da doença e, por conseguinte, a decisão terapêutica. Nas últimas décadas, porém, o manuseio da patologia foi cercado de dificuldades.

O relato de Bercowics⁷⁴ do desenvolvimento de hidropisia seguido de óbito intra-uterino, a despeito da concentração decrescente de bilirrubina no líquido amniótico, bem como as descrições de doença hemolítica grave em pacientes com baixos títulos de anticorpo⁴⁴, alertaram os obstetras quanto à possibilidade de envolvimento na Aloimunização Kell de mecanismos fisiopatológicos distintos da Aloimunização D.

Na década de 1990, a partir da demonstração do menor número de reticulócitos e da menor concentração plasmática de bilirrubina em fetos anêmicos pelo anti-Kell em relação ao anti-D^{75;76}, evidenciou-se a existência de supressão da eritropoiese medular como sendo responsável pela anemia. Anos mais tarde, o mesmo grupo demonstrou haver inibição do crescimento in vitro de precursores eritrocitários, quando submetidos ao anticorpo Kell⁷⁷. Tratando-se de processo predominantemente não-hemolítico, a concentração de bilirrubina no líquido amniótico não se eleva e, portanto, não reflete de maneira fidedigna a gravidade da doença. Por esta razão, a funiculocentese foi empregada por muitos de forma mais liberal no seguimento destas pacientes, embora acarretasse riscos de perda gestacional.

Restaria saber se a mudança promovida pela Dopplervelocimetria da artéria cerebral média no acompanhamento da Aloimunização RhD se aplicaria à população de pacientes sensibilizadas ao antígeno Kell e a outros antígenos eritrocitários. A confirmação veio com estudo de Van Dongen e colaboradores⁷⁸ em que a sensibilidade do método Dopplervelocimétrico em detectar anemia foi de 89%.

O antecedente de transfusão de sangue ou de seus derivados está intimamente relacionado ao desenvolvimento de anticorpos irregulares. Estima-se que 1% dos receptores sejam sensibilizados (a anticorpos não-D) a cada unidade de hemácia transfundida⁷⁹. O anticorpo Kell ocupa posição de destaque entre aqueles identificados após transfusão⁸⁰. Em nossa série,

infelizmente, não tivemos acesso a esta informação em todas as pacientes, no entanto, duas das gestantes sensibilizadas por anticorpos do sistema Kell (uma contendo anti-K, outra, anti-Js^b) tinham sido transfundidas. A terceira paciente do subgrupo, cujo feto estava hidrópico, negava o antecedente de transfusão.

A fim de minimizar os riscos decorrentes desta forma de Aloimunização (Kell), alguns países, como a Austrália, adotaram estratégia preventiva de só transfundir as mulheres em idade reprodutiva com hemácias Kell negativo⁴³. Deve-se considerar, porém, que a possibilidade de uma mulher que possui anticorpos contra o antígeno K dar à luz a criança Kell positiva é baixa, da ordem de 5%. Isto porque somente 10% dos brancos carregam o antígeno e, destes, 90% são heterozigotos, com probabilidade de 50% de transmitir o gene. Neste contexto, o conhecimento no início da gestação do fenótipo paterno é fundamental. Após a identificação de parceiro Kell negativo, evitam-se gastos desnecessários durante o acompanhamento pré-natal e a ocupação de ambulatórios especializados, podendo-se, ainda, tranquilizar o casal diante de patologia potencialmente grave.

A determinação do genótipo paterno, capaz de distinguir indivíduos homozigoto e heterozigoto, é também importante. Enquanto o primeiro transmitirá sempre o gene para a sua prole, o segundo o fará em 50% das vezes. Nos fetos cujo pai é heterozigoto para o antígeno Kell, a determinação pré-natal da presença do antígeno, através de técnicas de biologia molecular

utilizando amniócitos como substrato, já vem sendo rotineiramente utilizada em muitos países. Na Universidade, em que pesquisamos, a técnica não está disponível.

Os elevados índices de parto operatório na DHPN se relacionam à necessidade de antecipação do parto, que, por sua vez, se associa a condições cervicais desfavoráveis. Já nos nascituros acometidos por doença grave, a tomotocia se impõe, a fim de salvaguardar o concepto debilitado.

O tipo de parto entre os grupos A e C, e entre os grupos A e B, não apresentou diferença estatística significativa, no entanto, observa-se clara tendência à maior indicação da cesariana nas pacientes do grupo B.

O nascimento de conceptos prematuros se deu em maior proporção no grupo A, quando comparado ao C, diferença estatisticamente significante. Dos quatro partos pré-termo do grupo A, porém, três resultaram de condições obstétricas não-relacionadas à doença hemolítica. Em dois casos (ambos do sistema Kell), as pacientes foram admitidas em franco trabalho de parto com mais de 35 semanas. Em outro caso, a prematuridade foi decorrente de indução de parto, após a verificação de óbito fetal, conforme mencionaremos adiante.

Em que pesem as considerações a respeito da prematuridade no grupo A, não houve em relação ao grupo B, diferença estatisticamente significante (27% e 40%).

Além da idade gestacional no momento do parto, comparamos o peso ao nascimento, a fim de surpreender eventuais desvios do crescimento dos nossos conceptos. Os quatro partos prematuros do grupo A resultaram em recém-nados com baixo peso ao nascer, enquanto todos os recém-nascidos a termo do mesmo grupo pesaram mais de 2.500g. Esta adequação foi igualmente verificada entre os conceptos dos outros grupos estudados, de forma que o baixo peso ao nascer, à semelhança da prematuridade, se mostrou estatisticamente significativa entre os grupos A e C, e não-significante, quando comparados os grupos A e B.

O índice de Apgar, método de avaliação das condições gerais do nascimento, ainda que se correlacione com a oxigenação do recém-nascido, nos dias atuais, é menos valorizado em face da observação de outros parâmetros clínico-laboratoriais. Nos recém-nascidos anêmicos, a informação provida por este índice pouco se relacionou com a necessidade de transfusão e/ou duração da internação hospitalar. Já em relação aos infantes hidrópicos, o baixo Apgar freqüentemente reflete a disfunção respiratória ocasionada por hipoplasia torácica associada, e também pela incursão diafragmática prejudicada o que, por vezes, determina intubação oro-traqueal na sala de parto.

Quando comparamos os grupos quanto ao índice de Apgar obtido no quinto minuto, não encontramos diferenças significativas, o que corrobora sua limitação em predizer o prognóstico neonatal na DHPN.

O hematócrito ao nascimento expressa de forma objetiva o grau de anemia. Nas gestações sensibilizadas é habitualmente determinado no sangue de cordão umbilical, juntamente com outras provas imunohematológicas. Comparamos a média do hematócrito entre os grupos A e B, notando-se maior valor (com significância estatística) entre os infantes do grupo A. A diferença encontrada é provavelmente ainda mais acentuada, uma vez que, nos fetos submetidos à transfusão intra-uterina, terapêutica empregada mais vezes no grupo B, o hematócrito ao nascimento está “artificialmente” elevado, o que pode constituir viés de análise.

A presença de hemólise determina além de anemia, a ominosa elevação de bilirrubina plasmática. Seu comportamento nas primeiras 36 horas de vida tem norteado a decisão de praticar a exsanguino transfusão⁸¹, embora, em algumas ocasiões, os valores do hematócrito e da bilirrubina indireta, ao nascimento, possam por si só indicar o procedimento.

Nos fetos submetidos a múltiplas transfusões, a substituição do sangue pode acarretar pouca hemólise no período pós-natal, a ponto de a exsanguino transfusão ser algumas vezes desnecessária. Pode ocorrer nesta circunstância, a incorreta determinação do tipo sangüíneo ao nascimento bem como a negatificação do teste da antiglobulina direta (Coombs direto).

À medida que as hemácias do doador vão sendo retiradas da circulação, a medula óssea, pouco funcionante, em decorrência do seguido aporte sangüíneo, não consegue repor em tempo hábil as perdas, resultando

em nova anemia. Por esta razão, recomenda-se vigilância dos níveis hematimétricos por período de até três meses após o parto.

Das duas transfusões realizadas no grupo A, somente uma foi conseqüente à doença hemolítica, a saber, a do recém-nascido submetido à transfusão intra-uterina (Aloimunização Kell). No outro paciente do grupo, realizou-se transfusão simples em virtude de quadro infeccioso com repercussão hemodinâmica (Aloimunização anti-M).

A necessidade de transfusão entre infantes do grupo A foi maior do que a encontrada no grupo C, porém, menor do que a observada no grupo B, sendo a diferença significativa do ponto de vista estatístico em ambas as comparações.

Julgamos ser a expressiva diferença entre os grupos A e B, no que se refere ao hematócrito médio, à necessidade de transfusão e ao tempo de internação no bercário, achados de maior interesse do presente estudo. Demonstram, a nosso ver, a menor gravidade da Aloimunização não-relacionada ao antígeno RhD, em relação à Aloimunização D. A internação prolongada no berçário é fruto da necessidade de intervenções terapêuticas determinadas pela anemia hemolítica, mas também da necessidade de constante vigilância clínico-laboratorial. A alta incidência de prematuridade é ainda fator de agravo na assistência destes recém-nascidos.

A DHPN, a despeito dos enormes avanços atingidos, desde a compreensão dos seus mecanismos etiopatogênicos até a incorporação das

mais modernas ferramentas diagnósticas e do aperfeiçoamento da terapêutica, tanto antenatal como pós-natal, apresenta ainda elevado obituário perinatal. De fato, tivemos no grupo B, cinco óbitos perinatais, dois intra-útero e três no período neonatal, todos de alguma maneira associados à patologia de base. Embora tenhamos encontrado um óbito fetal no grupo A, tratou-se de gestação sensibilizada pelo antígeno Lewis, sabidamente não-implicado na doença hemolítica, já que seus anticorpos são da classe IgM e, portanto, incapazes de cruzar a barreira placentária. Além disso, havia no casal o antecedente de filho portador de distrofia muscular progressiva, o que pode ter se relacionado ao decesso intra-uterino.

No que se refere ao exposto, impõe-se deixar um alerta, visando diminuir a sensibilização aos antígenos eritrocitários não-D. A prática transfusional é medida terapêutica de benefício extraordinário, empregada em variadas condições clínicas, por especialistas de diferentes áreas. Vale lembrar, entretanto, que a hemoterapia envolve etapas complexas e dispendiosas relacionadas à triagem e coleta, realização de testes sorológicos e moleculares, processamento, armazenamento e distribuição do sangue, além de riscos, tanto do ponto de vista imunológico como não-imunológico, representado, sobretudo, pelas infecções. Nesse sentido, é fundamental que a prescrição de sangue e derivados seja realizada de forma criteriosa, encorajando a utilização de terapêuticas alternativas nos casos limítrofes.

Discute-se, num país como o Brasil, a realização do rastreamento universal de anticorpos irregulares, diante de aspectos econômicos e da necessidade de otimização dos recursos. A não-adoção desta norma, no entanto, pressupõe minuciosa investigação dos antecedentes da paciente, incluindo o desfecho das gestações prévias.

A inexistência de medida profilática efetiva, tal qual se emprega para prevenir a imunização pelo antígeno D, realça a importância do cumprimento de determinadas recomendações durante a assistência ao parto, de forma a minimizar a hemorragia feto-materna. Consideram-se as seguintes medidas clínicas: evitar uso abusivo de ocitócico, realizar amniotomia oportuna, evitar o descolamento manual da placenta e massagens indevidas.

Ressaltamos também o valor do planejamento familiar. À semelhança da Aloimunização D, esta patologia tem caráter recorrente, podendo-se agravar com o número crescente de gestações.

Esperamos que este trabalho possa contribuir para uma melhor compreensão desta forma de Aloimunização materna, patologia obstétrica relegada a papel coadjuvante até os dias atuais, porém de expressão crescente.

7.CONCLUSÕES

No Setor de Atendimento à Gestante Rh negativo e Aloimunizada da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - foram avaliados, no período de Janeiro de 2000 a Julho de 2005, os resultados perinatais de 15 gestantes sensibilizadas por outros antígenos eritrocitários, que não o D. O desfecho perinatal foi ainda confrontado com o de 55 grávidas sensibilizadas pelo antígeno D e com o de 130 gestantes Rh- não-sensibilizadas.

Julgamos lícito concluir:

- A Aloimunização eritrocitária não-relacionada ao antígeno RhD pode determinar quadros de anemia grave, inclusive com desenvolvimento de hidropisia e necessidade de terapêutica intra-uterina.
- A Aloimunização eritrocitária não-relacionada ao antígeno D determina pior desfecho perinatal do que o encontrado entre as pacientes Rh- não-sensibilizadas, no que se refere à prematuridade, ao baixo peso ao nascer e à necessidade de transfusão no período neonatal.
- A Aloimunização eritrocitária não-relacionada ao antígeno RhD tem melhores resultados perinatais do que o encontrado entre as pacientes sensibilizadas pelo antígeno D, no tocante ao hematócrito do

recém-nado, à necessidade de transfusão no período pós-natal, ao tempo de internação no berçário e ao decesso perinatal.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choavaratana R, Uer-Areewong S, Makanantakosol S. Feto-maternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. *J.Med.Assoc.Thai.* 1997;80:96-100.
2. Giblett ER. A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion* 1961;1:233-38.
3. Bowman J, Harman C, Manning F, Menticoglou S, Pollock J. Intravenous drug abuse causes Rh immunization. *Vox Sang.* 1991;61:96-98.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics.* McGraw-Hill, 2005.
5. Moise KJ, Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2000;92:75-81.
6. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1985;151:289-94.
7. Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 1945;26:255-66.
8. Willersten H. Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science* 1946;103:583-84.
9. Bevis DC. Blood pigments in haemolytic disease of the newborn. *J.Obstet.Gynaecol.Br.EMP.* 1956;63:68-75.
10. LILEY AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by resus sensitization. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1961;82:1359-70.
11. LILEY AW. Intrauterine transfusion. *Ann.Ostet.Ginecol.Med.Perinat.* 1971;92:539-42.
12. Finn R, Clarke CA, Donohoe WT, McConnell RB, Sheppard PM, Lehane D et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br.Med.J.* 1961;5238:1486-90.
13. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W. Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with an anti-Rh gamma2-globulin antibody preparation: a preliminary report. *Transfusion* 1964;77:26-32.
14. Clarke C, Hussey RM. Decline in deaths from rhesus haemolytic disease of the newborn. *J.R.Coll.Physicians Lond* 1994;28:310-11.

15. Hobbins JC. Use of ultrasound in complicated pregnancies. *Clin.Perinatol.* 1980;7:397-411.
16. DeVore GR, Mayden K, Tortora M, Berkowitz RL, Hobbins JC. Dilation of the fetal umbilical vein in rhesus hemolytic anemia: a predictor of severe disease. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1981;141:464-66.
17. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Jr. Sonographic sign for the detection of early fetal ascites in the management of severe isoimmune disease without intrauterine transfusion. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1985;152:1039-41.
18. Oepkes D, Meerman RH, Vandenbussche FP, van Kamp IL, Kok FG, Kanhai HH. Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell-alloimmunized pregnancies. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1993;169:121-28.
19. Vintzileos AM, Campbell WA, Storlazzi E, Mirochnick MH, Escoto DT, Nochimson DJ. Fetal liver ultrasound measurements in isoimmunized pregnancies. *Obstet.Gynecol.* 1986;68:162-67.
20. Nicolaidis KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. *Am.J Obstet Gynecol* 1988;158:920-26.
21. Rodeck CH, Wass D. Sampling pure fetal blood in twin pregnancies by fetoscopy using a single uterine puncture. *Prenat.Diagn.* 1981;1:43-49.
22. Schumacher B, Moise KJ, Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 1996;88:137-50.
23. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2004;83:731-37.
24. Grab D, Paulus WE, Bommer A, Buck G, Terinde R. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. *Obstet.Gynecol.* 1999;93:165-68.
25. Hudon L, Moise KJ, Jr., Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am.J Obstet Gynecol* 1998;179:858-63.
26. Rezende J, Junqueira PC, Rezende Filho J. Doença Hemolítica Perinatal. In: Rezende J, editor. *Obstetrícia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 947-67.
27. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1995;5:400-05.

28. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Jr. et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N.Engl.J.Med.* 2000;342:9-14.
29. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005;24:425-30.
30. Pares DBS. Acurácia da Dopplervelocimetria das artérias Aorta torácica descendente e Cerebral média isoladas e associadas na detecção da anemia fetal na Doença Hemolítica Perinatal. Tese de Doutorado 2005. Unifesp-EPM.
31. Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaidis KH. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:442-45.
32. Cosmi E, Dessole S, Uras L, Capobianco G, D'Antona D, Andrisani A et al. Middle cerebral artery peak systolic and ductus venosus velocity waveforms in the hydropic fetus. *J Ultrasound Med* 2005;24:209-13.
33. Pereira L, Jenkins TM, 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.* 2003;189:1002-06.
34. Nardoza LM, Camano L, Moron AF, Silva Pares DB, Chinen PA, Torloni MR. Pregnancy outcome for Rh-alloimmunized women. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2005.
35. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N.Engl.J.Med.* 2006;355:156-64.
36. Daniels GL, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jorgensen J, Judd WJ et al. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang.* 2004;87:304-16.
37. Cook LN. ABO hemolytic disease. *Clin.Obstet Gynecol* 1982;25:333-39.
38. American Association of Blood Banks. AABB Technical Manual. Bethesda: 1999.
39. Larysse M, Arrends T, Domínguez SR. Nuevo grupo sanguíneo encontrado en descendientes de Indios. *Acta Med Venezolana* 1955;132-38.
40. Silva CRG, Jorge AOC, Hirtsch IMV. Aloanticorpo anti-Diego(a) em gestante. *Rev.bras.hematol.hemoter.* 2004;26:285-87.

41. Carneiro S. Isoimunização materno-fetal pelo fator Kell. *Rev Bras Med* 1954;11:389-91.
42. Camano Luiz, Biancalana Arthur, Cerruti Francisco. Doença hemolítica perinatal pelo fator Kell-cellano. *Maternidade e Infância* 1974;33:175-82.
43. Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. *Am.J Obstet Gynecol* 1986;154:85-90.
44. Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell in pregnancy. *Br.J Obstet Gynaecol.* 1991;98:162-65.
45. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR, Menticoglou S. Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1992;79:239-44.
46. Babinszki A, Lapinski RH, Berkowitz RL. Prognostic factors and management in pregnancies complicated with severe kell alloimmunization: experiences of the last 13 years. *Am.J Perinatol.* 1998;15:695-701.
47. Alves de Lima LM, Sad WE, Amorim LEG, Berthier MEO, Patto GS. Doença Hemolítica Perinatal causada por anti Di^a. *J Pediatr (Rio de Janeiro)* 1982;52:148-50.
48. Junqueira PC, Rocha Neto CC. Doença hemolítica perinatal leve causada por anti D1a em mulato. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter* 1989;11:8-10.
49. Bowell PJ, Brown SE, Dike AE, Inskip MJ. The significance of anti-c alloimmunization in pregnancy. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1986;93:1044-48.
50. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, Krugh D, O'shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2004;103:24-30.
51. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O'shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet.Gynecol.* 2005;105:24-28.
52. Pepperell RJ, Barrie JU, Fliegner JR. Significance of red-cell irregular antibodies in the obstetric patient. *Med.J.Aust.* 1977;2:453-56.
53. Belfrage P, Thomassen P, Floberg J, Akerblom O, Broberger U. Allo-immunization during pregnancy. Clinical results from 1983 to 1989 in a Scandinavian university hospital. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1992;71:273-77.
54. Filbey D, Hanson U, Wesstrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1995;74:687-92.

55. Howard H, Martlew V, McFadyen I, Clarke C, Duguid J, Bromilow I et al. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F62-F66.
56. Chandrasekar A, Morris KG, Tubman TR, Tharma S, McClelland WM. The clinical outcome of non-RhD antibody affected pregnancies in Northern Ireland. *Ulster Med J* 2001;70:89-94.
57. van Dijk BA, Hirasing RA, Overbeeke MA. [Hemolytic disease of the newborn and irregular blood group antibodies in the Netherlands: prevalence and morbidity]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1999;143:1465-69.
58. ACOG Practice Bulletin No. 75: management of alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2006;108:457-64.
59. Mellone O. Gravidez de alto risco e iso-imunização materna pelo fator Rh. *Mat Inf* 1974, 89-100. 1974.
60. OMS. The incidence of low birth weight: a critical review of available information. *Wld Hlth Statist Quart* 33, 197-204. 1980.
61. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, and Eilers-Walsman BL. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 119[3], 417-423. 1991.
62. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth* 32, 260-267. 1953.
63. Siegel S. *Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento.* São Paulo: McGraw-Hill Ltda, 1975:-350.
64. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet.Gynecol.* 1997;89:272-75.
65. Polesky HF. Blood group antibodies in prenatal sera. Results of screening 43,000 individuals. *Minn.Med* 1967;50:601-03.
66. Queenan JT, Smith BD, Haber JM, Jeffrey J, Gadow HC. Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol* 1969;34:767-71.
67. Baiocchi E. Avaliação da hemorragia feto-materna em pacientes com indicação para ministração de imunoglobulina anti-D. Tese de Doutorado 2003. Unifesp-EPM.
68. Manual técnico - Gestação de Alto Risco. 3ª edição. 2000. Ministério da Saúde do Brasil.
69. Judd WJ, Luban NL, Ness PM, Silberstein LE, Stroup M, Widmann FK. Prenatal and perinatal immunohematology: recommendations for serologic

- management of the fetus, newborn infant, and obstetric patient. *Transfusion* 1990;30:175-83.
70. Hopkins DF. Maternal anti-Rh(D) and the D-negative fetus. *Am.J Obstet Gynecol* 1970;108:268-71.
 71. Oepkes D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2000;92:83-89.
 72. Divakaran TG, Waugh J, Clark TJ, Khan KS, Whittle MJ, Kilby MD. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. *Obstet.Gynecol.* 2001;98:509-17.
 73. Craparo FJ, Bonati F, Gementi P, Nicolini U. The effects of serial intravascular transfusions in ascitic/hydrotic RhD-alloimmunized fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:144-48.
 74. Berkowitz RL, Beyth Y, Sadovsky E. Death in utero due to Kell sensitization without excessive elevation of the delta OD450 value in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1982;60:746-49.
 75. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994;171:247-52.
 76. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1996;174:547-51.
 77. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N.Engl.J Med* 1998;338:798-803.
 78. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkel E, Vandenbussche FP, Oepkes D. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2005;25:341-45.
 79. José Orlando Bordin, Dante Mário Langhi Júnior, Dimas Tadeu Covas. *Hemoterapia Fundamentos e Prática.* São Paulo;Rio de Janeiro;Ribeirão Preto;Belo Horizonte: 2007.
 80. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006;46:250-56.
 81. Benjamin Israel Kopelman, Amélia Miyashiro Nunes dos Santos, Ana Lúcia Goulart, Maria Fernanda Branco de Almeida, Milton Harumi Miyoshi, Ruth Guinsburg. *Diagnóstico e tratamento em Neonatologia.* São Paulo: 2004.

Summary

Objectives: Evaluate perinatal outcomes of non-D alloimmunization. Additionally to compare perinatal results with those of D alloimmunized pregnancies and RhD negative not sensitized. **Methods:** Descriptive observational study with a control group. The study involved 200 women examined between January 2000 and July 2005. Patients were divided in three groups: 15 non-D alloimmunized pregnant (group A), 55 D alloimmunized pregnant (group B) and 130 RhD negative women not sensitized (control group – C). Obstetric and neonatal variables analyzed were: antibody titer, ultrasound findings during pregnancy, intrauterine transfusion, mode and timing of delivery, birthweight, 5-minute Apgar score, neonatal hematocrit, need for neonatal transfusion or exchange transfusion, duration of neonatal stay, intrauterine and neonatal death. **Results:** Group A comprised 7 patients with Lewis sensitization, 3 with Kell sensitization, 3 with MNS sensitization and 2 with antibodies against Diego system antigens. Antibody titer $\geq 1/16$ were seen in all group B patients and in 27% of group A pregnant. Abnormal ultrasound findings were similar between group A and B (20% and 25%). Intrauterine transfusion although more frequent in group B, compared to group A, did not reach statistical significance (20% e 7%). Rate of cesarean deliveries was crescent in C, A and B groups (44%, 53% and 78%). Prematurity was more incident in group B, compared to A and C groups (40%, 27% and 7%), and the same was found related to the low birthweight (39%, 27% e 7%). There were no significant differences regarding the 5-minute Apgar score between all groups. Mean neonatal hematocrit was higher in group B than in group A (43% and 40,5%). The need for neonatal transfusion or exchange transfusion was higher among group B infants, compared to A and C groups (69%, 14% and 1%). Neonatal stay was longer in group B newborn, in comparison to A and C groups (75%, 14% and 2%). There were 4 intrauterine deaths, one in group A, two in group B and one in group C. No death in the neonatal period was registered in group A and C infants while it occurred in three liveborns of group B. **Conclusions:** Non-D alloimmunization may cause hemolytic disease severe enough to require intrauterine treatment. Compared to D alloimmunization, yields better perinatal results taking into consideration neonatal hematocrit, need for neonatal transfusion or exchange transfusion, duration of neonatal stay and perinatal mortality.

ARTIGOS PUBLICADOS

VOLUME 94 NO. 2
AUGUST 2006

ISSN 0020-7292
94 (2) 139-140

International Journal of
**GYNECOLOGY
& OBSTETRICS**



Official publication of FIGO
The International Federation
of Gynecology and Obstetrics

Featured in this issue:

Review article: Use of alternative and complementary medicine in menopause

Special communication: Human reproductive cloning

ACOG Practice Bulletin: Selective estrogen receptor modulators



BRIEF COMMUNICATION

Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization

G.A.R. Lobo, L.M.M. Nardoza*, L. Camano

Fetal Medicine Sector, Obstetrics Department, São Paulo Federal University-Paulista Medical School, São Paulo, Brazil

Received 29 March 2006; received in revised form 19 April 2006; accepted 19 May 2006

KEYWORDS

Red blood cell
isoimmunization;
Fetal anemia;
Isoantibodies;
Fetal erythroblastosis

Red-cell alloimmunization is an immune disorder due to an incompatibility between maternal and fetal red blood cell antigens [1]. Because of its high prevalence and immunogenicity, antigen-D incompatibility is the most frequent cause of red-cell alloimmunization. However, red blood cells have more than 400 other surface antigens, at least 43 of which being capable of producing hemolytic disease [2]. The following antigens are frequently associated with perinatal hemolytic disease: Rh (D, C, E, c, e, f, Cw); Kell (K, k-celano, Kpa, Kpb, Jsa, Jsb); MNS (M, N, s, S); Kidd (JKa, JKb); Duffy (Fya, Fyb); and Lutheran [3].

This observational descriptive study compared the perinatal outcomes of non-anti-D alloimmunized and anti-D alloimmunized pregnancies with

those of a control group. The entire study population, which consisted of 200 patients managed over 5 years, comprised 15 non-D alloimmunized patients (group 1) and 55 Rh-negative alloimmunized (group 2). The following variables were analyzed: sonographic findings, indirect Coombs test results, need for intrauterine transfusion, mode of delivery, gestational age at birth, neonatal transfusion, mean neonatal hematocrit, duration of neonatal hospitalization, and perinatal mortality.

The findings for groups 1 and 2 are shown in Table 1.

The relative frequency of non-D alloimmunized patients has been rising in the last decades. A large study involving over 18,000 pregnant women [3] reported the frequency of irregular antibodies to be 1.62% (299 cases) in this population. In the present study there were 7 patients with antibodies against the Lewis system. These maternal antibodies do not cause hemolytic disease because they are mainly IgM antibodies. The rate of intrauterine transfusion was similar in both study groups although there was 1 case of transfusion in group 1, in a patient sensitized to a Kell antigen (K). Several publications have described cases of anti-Kell-alloimmunized pregnancies resulting in adverse perinatal outcomes. There was 1 perinatal death in group 1, but it was unrelated to hemolysis since it occurred in the offspring of a woman with anti-

* Corresponding author. Tel.: +55 11 5576 4110.
E-mail address: lunardoza@uol.com.br (L.M.M. Nardoza).

Table 1 Perinatal results of non-D-alloimmunized pregnancies and Rh-negative alloimmunized pregnancies^a

Variable ^b	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 55)	P value
Abnormal sonographic findings	3 (20)	14 (25)	NS
Indirect Coombs test result > 1/16	4 (27)	55 (100)	<.0001
Intrauterine transfusion	1 (7)	11 (20)	NS
Cesarean section	8 (53)	43 (78)	NS
Pregnancy duration < 37 weeks	4 (27)	23 (42)	NS
Birth weight < 2500 g	4 (27)	22 (40)	NS
Perinatal transfusion	2 (13)	38 (69)	.0004
Hospitalization > 3 days	2 (13)	41 (75)	<.0001
Perinatal mortality			
Fetal death	1 (7)	2 (4)	NS
Neonatal death	0	3 (5)	

^a Values are given as number (percentage) unless otherwise indicated.

^b Hematocrit was 43 in group 1 and 40.5 in group 2 ($P < .0001$ by the Mann-Whitney test).

Lewis antibodies who had a child with muscular dystrophy. Apart from Rh sensitization, there are no specific strategies for the prevention of non-D alloimmunization. Labor management in these patients should follow general recommendations, such as avoiding an excessive use of oxytocin, performing amniotomy at the proper time, maintaining the woman upright, avoiding manual removal of the placenta and uterine massage, and unclamping the umbilical cord while awaiting placental detachment.

References

- [1] Choavaratana R, Uer-Areewong S, Mekanantakosol S. Feto-maternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. *J Med Assoc Thai* 1997;80(2):96-100.
- [2] Moise Jr KJ. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92(1):75-81.
- [3] Smith BD, Haber JM, Queenan JT. Irregular antibodies in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1967;29(1):118-24.

A 25895

ARCHIVES OF
GYNECOLOGY
AND OBSTETRICS

ORGAN
OF THE GERMAN
SOCIETY FOR
GYNECOLOGY
AND OBSTETRICS



Springer

Anti-Diego alloimmunization: report of two cases

Luciano Marcondes Machado Nardoza · Luiz Camano ·
Antonio Fernandes Moron · Paulo Alexandre Chinen ·
Guilherme Antonio Rago Lobo · Edward Araújo Junior

Received: 29 July 2006 / Accepted: 24 October 2006
© Springer-Verlag 2006

Keywords Red blood cell isoimmunization · Diego antigen · Isoantibodies · Fetal erythroblastosis

Introduction

Red cell alloimmunization is an immune disorder caused by incompatibility between maternal and fetal red blood cell antigens [1]. Due to its high prevalence and immunogenicity, D-antigen incompatibility is the most frequent cause of significant perinatal hemolytic disease (PHD).

However, red blood cells have over 300 other surface antigens and at least 43 of these are capable of producing hemolytic disease [2]. The following blood group system (and antigens) are the most frequently associated with PHD: Rh (D, C, E, c, e, f, Cw), Kell (K, k-celano), Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b, MNS (M, N, s, S), Kidd (JK^a, JK^b), Duffy (Fy^a, Fy^b) and Lutheran [3]. Since most species of anti-Lewis antibodies are exclusively immunoglobulin M (IgM), which cannot cross the placenta, they rarely cause perinatal hemolytic disease (PHD) [4].

In Brazilian laboratories, when the indirect Coombs test is positive, the patient's serum is routinely tested

using a panel of antigens which include the following systems: Rh (D, C, E, c, e, f, Cw, variants), Lewis (Le^a, Le^b), Kell (K, k (celano)), Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b, MNS (M, N, s, S), Kidd (JK^a, JK^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), Diego (DI, Di^a, Di^b). While it is scientifically correct to try to identify exactly the specific antibodies present in the maternal blood, for clinical practice, only the detection of antibodies capable of producing hemolysis would be relevant. Motivated by the economic aspects of this question, we decided to study the prevalence of women sensitized to the Diego system in our obstetric population and review the perinatal results of these pregnancies.

Objectives

The purpose of this study was to report the perinatal results of two pregnant women with anti-Diego antibodies and evaluate the need to screen for these antigens during routine prenatal care.

Methods

This was a retrospective observational descriptive study of all (200) Rh-negative pregnancies with a positive indirect Coombs test managed at the Prenatal Unit of São Paulo Federal University (UNIFESP-EPM) during a 6-year period (2000–2005). These 200 pregnant women with a positive Indirect Coombs test were screened for Rh system antibodies and also for others red cell antibodies. In 15 of these women, other red cell antibodies were detected: 7 Lewis, 3 MNS, 3 Kell and 2 Diego.

Synopsis The perinatal results of pregnancies with anti-Diego antibodies are presented.

L. M. M. Nardoza (✉) · L. Camano · A. F. Moron ·
P. A. Chinen · G. A. R. Lobo · E. A. Junior
Fetal Medicine Sector, Obstetrics Department,
São Paulo Federal University-Paulista Medical
School (UNIFESP-EPM), Av. Lopes de Azevedo,
888, CEP 05603-001, São Paulo, Brasil
e-mail: lunardoza@uol.com.br

Table 1 Perinatal results of seven pregnant women with anti-Diego antibodies

Case	Indirect Coombs titer	MCA Doppler	Delivery	GA (weeks)	Weight (g)	Apgar score (1st and 5th minute)
1	1/8	Normal	Vaginal	37	3,335	8/10
2	1/32	Normal	Vaginal	40	4,010	6/9

MCA middle cerebral artery, GA gestational age

The charts of patients with anti-Diego antibodies were reviewed and the following information was collected: indirect Coombs test titer, intrauterine transfusion, mode of delivery, gestational age at birth, birth weight, neonatal transfusion, duration of neonatal hospitalization and perinatal mortality. The study was approved by Ethics Committee of the São Paulo Federal University (protocol number 1407/05).

Results

Table 1 presents the results of the two patients. All newborn infants were classified as adequate for gestational age at birth and none needed intrauterine or neonatal transfusions. All infants were discharged in good health on the third day after birth.

Discussion

The relative frequency of non-D alloimmunized pregnant patients has been rising in the last decades. A large study involving over 18,000 pregnant women [3] reported 1.6% (299) had irregular antibodies. In this study, there were 2 pregnant women sensitized to the Diego antigens in a group of 200 Rh-negative pregnant patients managed at our tertiary center over a 6-year period.

Anti-E antibodies are the most common cause of non-D alloimmunization in pregnancy. In a retrospective study (1959–2004), Joy et al. [5] identified 283 pregnant patients with anti-E antibodies, 32 of them at risk for PHD. According to these authors, 5 of the 16 cases with indirect Coombs titers >1:32 needed intrauterine or neonatal transfusions and there was 1 case of fetal hydrops and 1 perinatal death attributed to the anti-E antibodies. Additionally, 2 cases with titers >1:32 had elevated middle cerebral artery peak systolic velocity.

Several publications have previously described cases of anti-Kell alloimmunized pregnancies resulting in adverse perinatal outcomes, including fetal hydrops, fetal demise and neonatal death. We must remember that the usual tools used in the management of

Rh alloimmunization (obstetric history, indirect Coombs test titers and amniotic fluid spectrophotometry) are less useful in the prediction of the severity of fetal anemia in cases of Kell alloimmunization. Typically the concentration of bilirubin in the amniotic fluid is usually lower because these antibodies produce hemolysis but also [6] inhibit medullary erythropoiesis and consequently fewer young cells reach the fetal circulation. Some [7] suggest cordocentesis instead of amniocentesis should be performed in these cases. A recent study evaluated [8] cerebral Dopplervelocimetry in the prediction of fetal anemia in patients with Kell alloimmunization. The results indicated this method was highly sensitive (89%) in the detection of severe fetal anemia.

Different from Rh-sensitization, there are no specific strategies for the prevention of non-D alloimmunization. Labor management in these patients should follow general recommendations such as avoid the excessive use of oxytocin, perform amniotomy at the proper time, maintain the patient upright, avoid manual removal of the placenta and uterine massage and unclamp the umbilical cord while awaiting placental detachment.

In summary, we believe this study contributed to reinforce the argument against ordering anti-Diego antibody screening in routine prenatal care. This is especially true in developing countries, such as Brazil, where public health resources are limited and the money spent on this exam could be used in other more relevant tests to identify significant maternal and fetal disorders.

References

1. Choavaratana R, Uer-Aree Wong S, Mankanantakosol S (1997) Feto-maternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. *J Med Assoc Thai* 80(2):96–100
2. Moise KJ Jr (2000) Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92(1):75–81
3. Smith BD, Haber JM, Queenan JT (1967) Irregular antibodies in pregnant women. *Obstet Gynecol* 29(1):118–124
4. Beal RW (1979) Non-rhesus (D) blood group isoimmunization in obstetrics. *Clin Obstet Gynaecol* 6(3):493–508
5. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O'shaughnessy RW (2005) Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol* 105(1):24–28

6. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM (1994) Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 171(1):247–252
7. Weiner CP, Widness JA (1996) Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol* 174(2):547–551
8. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkel E, Vandenbussche FP, Oepkes D (2005) Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(4):341–345

ANEXOS

ANEXO 1



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 20 de janeiro de 2006.
CEP 1407/05

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) GUILHERME ANTONIO RAGO LOBO

Co-Investigadores: Luciano Marcondes Machado Nardoza, Luiz Camano (orientador)

Disciplina/Departamento: Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "O desfecho perinatal da aloimunização eritrocitária não relacionada ao fator Rh".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Observacional - retrospectivo.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem risco, desconforto mínimo, sem procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Comparar os resultados perinatais da aloimunização eritrocitária não relacionadas ao fator Rh, confrontado com os oriundos do antígeno D..

RESUMO: Este trabalho tem como objetivo avaliar os resultados perinatais das gestantes aloimunizadas por antígenos de outros grupos sanguíneos não relacionados ao fator Rh, acompanhadas no setor de atendimento à gestante Rh negativo e aloimunizadas da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP. Serão considerados os seguintes dados: alterações ultra-sonográficas no acompanhamento pré-natal; teste de Coombs indireto, transfusão fetal intra-uterina, via de parto, idade gestacional, peso ao nascimento, índice de Apgar no quinto minuto, transfusão no recém nascido. Analisou-se 200 pacientes avaliadas no Setor de Atendimento à gestante Rh negativo e aloimunizada no Hospital São Paulo da UNIFESP, no período de janeiro de 2000 a julho de 2005. As pacientes foram divididas em 3 grupos: A- sensibilizadas por outros antígenos eritrocitários, que não o D, composto por 15 gestantes; B- Rh negativo sensibilizadas pelo antígeno D formado por 55 pacientes; C- Rh negativo não sensibilizadas constituído por 130 grávidas. Serão avaliadas: alterações ultra-sonográficas, teste de Coombs, transfusão intra-uterina, via de parto, idade gestacional, peso do recém nato, índice de Apgar, transfusão ou exsanguíneo transfusão no recém nascido, hematócrito ao nascimento, tempo de internação no berçário, natimortos, óbito neonatal intra-hospitalar..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudo visando avaliar o desfecho perinatal da aloimunização eritrocitária não relacionada ao fator Rh..

MATERIAL E MÉTODO: Descreve os procedimentos e parâmetros a serem analisados, sem contato com paciente.

TCLE: Não se aplica.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento externo- R\$ 2000,00.

CRONOGRAMA: 12 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 15/01/2007 e 10/01/2008.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.

2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.

3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

ANEXO 3



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

INDICAÇÕES DE TRANSFUSÕES DE CONCENTRADO DE HEMÁCEAS

Hematócrito menor que 40% e RN nas seguintes situações:

- Ventilação mecânica com pressão média de vias aéreas (MAP) ≥ 8 cm H₂O
- Cardiopatia congênita cianótica
- Insuficiência cardíaca
- Choque
- Necessidade de transporte em RN grave
- Cirurgia de grande porte

Hematócrito menor que 35% e RN nas seguintes condições:

- Halo cefálico ou CPAP com FiO₂ maior que 35%
- Ventilação mecânica com MAP entre 6 a 8 cm H₂O
- Cirurgia de médio porte

Hematócrito menor que 30% e RN nas seguintes condições:

- Halo cefálico ou CPAP com FiO₂ maior que 35%
- Ventilação mecânica com MAP menor que 6 cm H₂O
- Apnéia ou bradicardia (2 episódios em 24 horas com necessidade de ventilação com pressão positiva com oxigênio a 100%).
- FC > 180 bpm ou FR > 80 rpm por 24 horas, sem outras causas aparentes.
- Ganho de peso menor que 10g/dia, durante quatro dias, com oferta calórica de 100cal/kg/dia.
- Cirurgia de pequeno porte

Hematócrito menor que 20% e RN nas seguintes condições:

- Assintomáticos com n° de reticulócitos periféricos menor que 100.000/mm³
- Sintomáticos

ANEXO 4

Nível sérico de bilirrubina total (mg/dL) para indicação e suspensão fototerapia e indicação de exsanguino-transfusão				
Peso ao nascer (g)	Indicação de fototerapia simples	Indicação de fototerapia dupla	Suspensão de fototerapia	Indicação de exsanguino-transfusão
até 1.000	Entre 12 - 24 h de vida	8	4	15
1.001 a 1.500	6	10	6	15
1.501 a 2.000	10	13	8	18
2.001 a 2.500	12	15	10	18
> 2.500 ou termo	15	17	12	20

Em neonatos com fatores de agravo (hemólise, Apgar de 5 minutos <3, hipoglicemia, hipotermia, hipercapnia, hipoxemia e / ou acidose persistente, sepse e/ou meningite) diminui-se em 2 mg/dL o nível de bilirrubina total para indicação da fototerapia e EST)

ANEXO 5



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**SETOR DE ATENDIMENTO À GESTANTE Rh(-)
E SENSIBILIZADA**

DATA: ___/___/___

PACIENTE: _____ IDADE: _____ anos

RG: _____

ANTECEDENTES GESTACIONAIS: _____ GESTA: _____ PARA: _____ ABORT

<p>GRUPO SANGÜINEO Mãe ___ D ___ Du ___ Pai ___ D ___ Du ___ Zigotagem</p>

<p>SENSIBILIZADA SIM () NÃO ()</p>
--

GEST	DATA NASC	PAI	PESO	ID. GES	TIP SANG	CD	AMNIO	CORDC	HIDRO	TIPO PARTO	FOTO	EX-SANG	NATIM/NEOM
1ª													
2ª													
3ª													
4ª													
5ª													
6ª													

ANTECEDENTES

PESSOAIS

TRANSFUSÃO

OUTROS

DROGAS INJ.

GESTACÃO ATUAL:

DUM ___/___/___

DPP ___/___/___

PRÉ-NATAL EPM ()

NÃO EPM ()

INÍCIO ___ SEM

Nº CONSULTAS _____

HEMORRAGIA GENITAL ()

PROFILAXIA ()

___ SEMANAS

AMNIO	1º	2º	3º
DATA			
I.G			
DDO			
LILEY			

COOMBS	1º	2º	3º	4º
DATA				
I.G				
ANTI- D				
OUTRO				

ULTRA-SOM	1º	2º	3º	4º	5º	6º
DATA						
IG						
PLACENTA						
ILA						
HIDROPSIA						
OUTRA ALT						
ACM Vm						
AO Vm						

DADOS DO RN

PARTO: IG___ Mãe _____

RN _____

() NORMAL () FÓRCIPE () CESÁREA –

INDICAÇÃO _____

RECÉM-NASCIDO: PESO _____; APGAR(1) _____ e (5) _____

BILIRRUBINA TOTAL _____ HTC _____ (NASCIMENTO)

FOTOTERAPIA() EXSANGUINO TRANFUSÃO () TRANFUSÃO ()

TIPAGEM RN _____

DIAS INTERN. _____

IMUNOGLO. PÓS PARTO _____

ADEQUAÇÃO _____

FUNICULOCENTESE	<i>1°</i>	<i>2°</i>	<i>3°</i>	<i>4°</i>
DATA				
ID GESTAC.				
TIPAGEM FETO				
HB/HT PRÉ				
HB/HT PÓS				
CD				
Ph SANG.				
Kleihauer				
TRANF. CORDOC/PERITON				
COMPLICAÇÕES				
DURAÇÃO				
VIA				
VOLUME DESEJADO				
VOLUME INJETADO				
DELTA VOLUME				
CARDIOTONICO				

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)