GILDA HELENA ARRUDA SOUSA PACHECO

CORRELAÇÃO DO SÍTIO DE IMPLANTAÇÃO PLACENTÁRIO FRENTE ÀS PRINCIPAIS INTERCORRÊNCIAS DA TRANSFUSÃO INTRAUTERINA PELA ALOIMUNIZAÇÃO AO FATOR RH

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

São Paulo

2023

GILDA HELENA ARRUDA SOUSA PACHECO

CORRELAÇÃO DO SÍTIO DE IMPLANTAÇÃO PLACENTÁRIO FRENTE ÀS PRINCIPAIS INTERCORRÊNCIAS DA TRANSFUSÃO INTRAUTERINA PELA ALOIMUNIZAÇÃO AO FATOR RH

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

Orientador: Prof. Dr. David Baptista da Silva Pares

Coorientador: Prof. Dr. Guilherme Antonio Rago Lobo

São Paulo

2023

Pacheco, Gilda Helena Arruda Sousa

Correlação do sítio de implantação placentário frente às principais intercorrências da transfusão intrauterina pela aloimunização ao fator RH./ Gilda Helena Arruda Sousa Pacheco, - São Paulo, 2023.
xii, 90f.

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

Título em inglês: Correlation of the placental implantation site in front of the main intercurrences of intrauterine transfusion through Rh Factor alloimmunization.

1. Aloimunização. 2. Anemia fetal. 3. Transfusão intrauterina.
4. Localização Placentária 5. Intercorrências da Transfusão intrauterina.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

Departamento de Obstetrícia

Professores Titulares do Departamento de Obstetrícia:
Profa. Dra. Rosiane Mattar
Prof. Dr. Nelson Sass

Chefe do Departamento:
Prof. Dr. David Baptista da Silva Pares

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Obstetrícia:
Profa. Dra. Evelyn Traina

A Deus, por tudo, sempre.

Dedico este trabalho também para minha família!

Ao Mauro, meu eterno companheiro de vida, de lutas e de alegrias.

A Millena, razão de nossas vidas e de nossas lutas.

Aos meus pais, esteio e força nesses dias de incerteza.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Professor David Pares, pela confiança, pelos ensinamentos, por todo auxílio e por tornar o meu sonho do Mestrado possível.

Ao meu Coorientador, Professor Guilherme Rago Lobo, pela disponibilidade e pelo estímulo para eu concluir o sonho do Mestrado.

À Professora Sue Yazaki Sun, pela sua disponibilidade e pela incansável dedicação ao ensino. Quando eu achei que não conseguiria, sua ajuda e seu acolhimento me fizeram acreditar que seria possível concluir o Mestrado.

À minha amiga Rosinéa Lima, do Departamento de Obstetrícia da EPM, pela acolhida, pelo apoio e pela dedicação em todas as etapas do Mestrado.

À Taryna Navarro, gerente da divisão de HME da Samsung Brasil e amiga de longa data, por ter apontado o caminho e por ter mostrado com alegria e espontaneidade em seu trabalho, que uma relação comercial pode se transformar em uma grande amizade.

SUMÁRIO

Dedicatória iv
Agradecimentos v
Lista de tabelas vii
Lista de abreviaturas viii
Resumo ix
Abstract xi

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Histórico da DHPN 2
1.2 Dopplervelocimetria na DHPN 15
1.2.1 Aorta torácica descendente 15
1.2.2 Artéria cerebral média 16

2 ANÁLISE DA LITERATURA 19
2.1 Transfusão Intrauterina Intravascular 20

3 PROPOSIÇÃO 30
3.1 Objetivo Geral 31
3.2 Objetivo Específico 31

4 METODOLOGIA 32
4.1 Normas Assistenciais do Setor de Atendimento à Gestante Aloimunizada – Unifesp/EPM 33
4.2 Pacientes e Método 36
4.2.1 Delineamento do Estudo 36
4.2.2 Pacientes: Critérios de Inclusão 36
4.2.3 Dados fornecidos após a aprovação pelo CEP da Unifesp 37
4.3 Sistematização dos procedimentos 37
4.4 Método Estatístico 39

5 RESULTADOS 42
5.1 Características da População 43
5.2 Transfusões Intrauterinas 45
5.2.1 Tempo do Procedimento (em minutos) 45
5.2.2 Tempo de sangramento do local da punção do cordão umbilical (segundos) 47
5.2.3 Bradicardia 50
5.2.4 Correlação das variáveis 52
5.3 Óbitos 53
5.3.1 Óbito Fetal 54
5.3.2 Óbito Neonatal 57
5.3.3 Óbito Fetal e Neonatal 60

6 DISCUSSÃO 63

7 CONCLUSÕES 70

8 REFERÊNCIAS 72

9 ANEXOS 82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características maternas e das transfusões..... 43

Tabela 2 – Medidas-resumo de tempo de procedimento (minutos) nas transfusões por localização da placenta..... 45

Tabela 3 – Resultados dos modelos lineares com efeitos aleatórios univariados para tempo do procedimento (minutos)..... 46

Tabela 4 – Medidas-resumo de tempo de sangramento nas transfusões por localização da placenta..... 47

Tabela 5 – Resultados dos modelos lineares com efeitos aleatórios univariados para tempo de sangramento..... 48

Tabela 6 – Tempo de sangramento nas transfusões por localização da placenta..... 49

Tabela 7 – Resultados dos modelos logitos ordenados com efeitos aleatórios univariados para tempo de sangramento – classes..... 49

Tabela 8 – Bradicardia nas transfusões por localização da placenta, idade materna e gravidez..... 51

Tabela 9 – Resultados dos modelos logísticos com efeitos aleatórios univariados para bradicardia nas transfusões..... 51

Tabela 10 – Tempo médio do procedimento em minutos, tempo de sangramento do local da punção do cordão umbilical em segundos e presença de bradicardia nas 388 transfusões intrauterinas, em relação ao local da localização placentária..... 52

Tabela 11 – Características dos fetos por status – óbito fetal..... 54

Tabela 12 – Resultados da regressão logística para óbito fetal..... 56

Tabela 13 – Características dos fetos por status – óbito neonatal..... 57

Tabela 14 – Resultados da regressão logística para óbito neonatal..... 59

Tabela 15 – Características dos fetos por status – óbito (fetal e neonatal)..... 60

Tabela 16 – Resultados da regressão logística para óbito..... 62

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM	Artéria cerebral média
AO	Artéria aorta
ATD	Aorta torácica descendente
Bb	Bilirrubina
Bpm	Batimentos por minuto
CI	Coombs indireto
DHPN	Doença hemolítica perinatal
EUA	Estados Unidos da América
FDA	*Food and Drug Administration*
Hb	Hemoglobina
HFM	Hemorragia feto-materna
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IgG anti-D	Imunoglobulina anti-D
PI	Índice de pulsatilidade
RN	Recém-nascido
S	Svedberg
TIU	Transfusão intrauterina
TIV	Transfusão intravascular
Vm	Velocidade média
VPS	Velocidade de pico sistólico

RESUMO

Objetivos: este trabalho teve como proposição estudar a correlação do sítio de implantação placentário frente às principais intercorrências da transfusão intrauterina pela aloimunização ao fator Rh, através da análise dos resultados do programa de TIU da Escola Paulista de Medicina (EPM), da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), no período entre janeiro de 1991 e julho de 2021. Foram também avaliadas as associações entre a localização do sítio placentário com as seguintes intercorrências: aumento do tempo de procedimento, aumento do tempo de sangramento, hidropsia fetal e bradicardia fetal e também em relação ao desfecho adverso do óbito fetal e neonatal, bem como, do óbito global. **Método:** Foram avaliadas retrospectivamente 388 TIUs realizadas em 169 fetos de mães aloimunizadas, entre janeiro de 1991 e julho de 2021. Regressões logísticas univariadas e multivariadas e também o modelo linear foram utilizados para avaliação da ocorrência das seguintes intercorrências do procedimento: aumento do tempo do procedimento, aumento do tempo de sangramento do cordão umbilical e bradicardia fetal frente a localização placentária e verificação da associação desses fatores com a ocorrência tanto do óbito fetal quanto do neonatal. Fetos com hidropisia e bradicardia fetal que foram submetidos ao procedimento foram analisados quanto ao desfecho através de modelos logísticos. **Resultados:** A idade média da população materna estudada foi de 29,3 anos. A maioria dos procedimentos (56,4%) ocorreram em idade gestacional entre 28 e 32 semanas. A taxa global de sobrevida foi de 79%, com 8% de óbitos fetais e 13% de óbitos neonatais. Quanto à localização placentária, 60,6% estavam localizadas na parede anterior e 39,4% na parede posterior. O tempo de realização do procedimento foi menor nas placentas anteriores em relação às posteriores. Em média, as TIUs nas placentas posteriores têm 5,40minutos a mais do que naquelas na parede anterior. TIUs realizadas em pacientes com placenta localizada na parede posterior têm 30,1 vezes maior chance de tempo de sangramento maior. Em nosso estudo, apenas 13,1% das transfusões apresentaram tempo de sangramento superior a 120 segundos. Destes, 31,7% ocorreram em fetos com hidropisia e 60,6% nas placentas localizadas na parede anterior. De forma global, a análise dos óbitos (fetal e neonatal) foram percentualmente maiores no grupo com tempo de sangramento superior a 120 segundos (56,7%) e com placenta localizada na parede posterior (de forma global) em 32,8%. Resta final que a chance de óbito em casos de hidropisia é 97,57 vezes maior do que em casos sem essa condição; de 97,99 vezes maior nos casos de bradicardia em relação aos casos sem essa condição e finalmente 78% maior nos casos de placenta posterior em relação àqueles com sítio de implantação placentário na parede anterior. **Conclusões:** A TIU para correção da anemia fetal é método seguro. Neste trabalho, conseguimos demonstrar que há correlação entre o sítio de implantação placentário e o maior risco de intercorrências e complicações nesses procedimentos. Nas TIUs de fetos com placenta posterior, a chance de óbito é 78% maior em relação aos fetos com placenta localizada na parede anterior. A hidropisia é condição que sempre remonta a maior risco, sendo marcador importante de gravidade diante de qualquer abordagem terapêutica fetal. Em nosso estudo a chance de óbito fetal nas TIUs nos casos de hidropisia é 131,1 vezes maior e de óbito global (incluindo fetal e neonatal)

é 97,57 vezes maior.

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was assessing the correlation between the placental implantation site and the main complications of intrauterine transfusion (IUT) due to Rh alloimmunization, by analyzing the results of the IUT program at the Paulista School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), between January 1991 and July 2021.

Methods: 388 IUTs on 169 fetuses of Rh alloimmunized mothers between January 1991 and July 2021 were retrospectively evaluated. Univariate and multivariate logistic regressions as well as the linear model were used to assess the occurrence of the following procedure complications: procedure time, umbilical cord bleeding time, and fetal bradycardia in relation to placental localization site and to verify the association of these factors with the occurrence of both fetal and neonatal death. Fetuses with hydrops and fetal bradycardia who underwent the IUT were analyzed for outcome using logistic models.

Results: The average age of the maternal population studied was 29.3 years. The majority of procedures (56.4%) took place between 28 and 32 weeks of gestation. The overall survival rate was 79%, with 8% of fetal deaths and 13% of neonatal deaths. As for placental location site, 60.6% were located in the anterior wall and 39.4% in the posterior wall. The time taken to perform the IUT was shorter in anterior than in posterior placentas. On mean, IUTs in posterior placentas took 5.40 minutes longer than those in the anterior wall. IUTs performed with a placenta located in the posterior wall are 30.1 times more likely to have a longer umbilical cord bleeding time. In our study, only 13.1% of IUTs had a umbilical cord bleeding time of more than 120 seconds, being that 31.7% occurred in fetuses with hydrops and 60.6% in placentas located on the anterior wall. Overall, the analysis of deaths (fetal and neonatal) was higher in the group with an umbilical cord bleeding time of more than 120 seconds (56.7%) and with a placenta located on the posterior wall in 32.8%. The risk of death in cases of hydrops was 97.57 times higher than in cases without this condition; 97.99 times higher in cases of bradycardia compared to cases without this condition and finally 78% higher in cases of posterior placenta compared to

those with placental implantation site on the anterior wall.

Conclusion: IUT to correct fetal anemia is a safe method. In this study, we were able to demonstrate that there was a correlation between the placental implantation site and the higher risk of IUT complications. In IUTs of fetuses with a posterior placenta, the risk of death was higher than in fetuses with a placenta located on the anterior wall. Hydrops was a condition that always leads to greater risk and is an important marker of severity in any fetal therapeutic approach.

1 INTRODUÇÃO

A doença hemolítica perinatal (DHPN), ou eritroblastose fetal, caracteriza-se por ser doença imunológica consequente da incompatibilidade sanguínea materno-fetal. Durante muito tempo, foi responsável por elevado obituário perinatal em razão do completo desconhecimento de sua etiopatogenia.

Reconhecida por diversos autores, a DHPN é a entidade obstétrica própria para representar o nosso século. Foi excepcional a rapidez com a qual se desenvolveram e confirmaram a teoria etiopatogênica, a evolução de tratamento eficaz e a profilaxia adequada. Ressalte-se que há menos de 50 anos entre seu total desconhecimento e as descobertas de manuseios mais modernos da doença, bem como de sua prevenção por séculos que ainda hão de vir.

Não obstante os significativos avanços da medicina nas últimas cinco décadas, essa doença ainda repercute de forma ominosa sobre o bem-estar do nascituro e do recém-nascido (RN). Ressalta-se, outrossim, que, mesmo com redução global da incidência, de modo particular em nosso meio, não se observa tendência à sua erradicação, principalmente pela negligência em não se utilizar a profilaxia adequada.

1.1 Histórico da DHPN

A *história* da DHPN remonta a quatro períodos diferentes.

O primeiro transcorreu até o início da década de 1940 e caracterizava-se pelo completo desconhecimento da entidade nosológica, tornando muito limitada a assistência à gestante isoimunizada.

O segundo período, com maior atuação de obstetras e pediatras, estendeu-se até meados da década de 1960 e teve como marco o estabelecimento da etiopatogenia da doença.

O terceiro caracterizou-se pela descoberta da profilaxia por meio de administração da imunoglobulina anti-D (IgG anti-D). Tal descoberta foi o ponto mais importante, pois reduziu drasticamente a incidência da patologia.

O quarto período, iniciado na década de 80, ampliou os conhecimentos acerca da avaliação propedêutica do feto, principalmente com a utilização de ultrassonografia e dopplervelocimetria. Estabeleceu-se também o desenvolvimento de técnicas terapêuticas através da transfusão intrauterina intravascular, resultando no início do que se denomina medicina fetal.

Em 400 a.C., Hipócrates fez o primeiro relato diagnóstico, por meio de avaliação descritiva do que se chama hoje de feto hidrópico.

Em 1609, a parteira Louyse Bourgeois mencionou caso de feto hidrópico, que, ao nascimento, mostrou um "líquido amarelo que manchava os lençóis".

Orth[1] foi o primeiro a descrever a presença de áreas amareladas no cérebro de RN acometido de icterícia grave, compatível com a encefalopatia bilirrubínica.

Ballantyne[2] estabeleceu critérios diagnósticos da hidropisia fetal com base em observação anatomoclínica de 70 casos.

Rautman[3] observou a presença de formas jovens de hemácias fetais nos órgãos hematopoiéticos de natimorto hidrópico, denominando a doença de eritroblastose fetal.

Diamond et al., em 1932, postularam ter a eritroblastose fetal três manifestações clínicas no RN: a anemia, a hiperbilirrubinemia e a hidropisia.[4] Seis anos mais tarde, Darrow (1938) formulou a hipótese fisiopatológica da hemólise fetal, advinda da passagem transplacentária de anticorpos maternos.[5]

A seguir, deu-se um passo fundamental: Levine e Stetson[6] descreveram sua célebre observação clínica de acidente hemolítico pós-transfusional em gestante primípara, sem transfusões pregressas, ao receber sangue de seu marido que tinha o mesmo grupo ABO. Os autores formularam a hipótese de "isoimunização materna" por produtos antigênicos do feto, que os teria recebido do pai.

Outro marco importante foi a publicação de Landsteiner e Wiener (1940)[7] sobre o descobrimento experimental do fator Rh, advindo da reação de aglutinação resultante da infusão de sangue do macaco Rhesus em coelhos e, posteriormente, com infusão de sangue de caucasianos na mesma espécie.

Coombs et al. (1945) idealizaram uma forma para demonstrar a presença de aglutininas no sangue, utilizando o soro aglutinina humana[8]. Essa prova, conhecida por teste de Coombs, é ainda hoje utilizada como primeiro exame para identificar pacientes Rh negativo imunizadas.

O diagnóstico de certeza da imunização ao fator Rh é feito por meio do chamado teste de Coombs indireto (CI), que se caracteriza pela pesquisa no sangue materno de anticorpos antieritrocitários de qualquer origem, não sendo específico para os anticorpos anti-Rh. Uma vez positivo, deve-se identificar e titular o anticorpo. O principal responsável pela DHPN é o anticorpo do tipo D, e a doença está presente quando o título de diluição é maior ou igual a 1/16. Essa também é a norma adotada pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM) para classificar a reação de titulação como nível crítico a partir do qual a doença pode manifestar-se.[9,10]

A eritroblastose fetal ficou caracterizada como uma afecção hemolítica do feto e RN de caráter especialmente insidioso. Há destruição excessivamente rápida das hemácias, produzindo intensa anemia, hiperbilirrubinemia e grave edema generalizado. Presente em sua forma mais severa, é causada por anticorpos específicos, produzidos pela mãe, que passam para a circulação fetal durante a gravidez.

Aclarada a etiopatogenia, os pesquisadores buscaram medidas terapêuticas que melhorassem o elevado índice de mortalidade perinatal desses conceptos e os métodos que pudessem detectar os diferentes graus de comprometimento fetal.

O primeiro grande avanço no tratamento da DHPN teve início através da exsanguineotransfusão realizada inicialmente por Hart em 1925.[11] Wallerstein (1946) publicou experiência própria com a técnica de exsanguinar os RNs[12], porém foram os relatos de Diamond et al.[4] que deram credibilidade ao procedimento. Até então, a mortalidade perinatal pela DHPN era de 40% a 50% e, com esse procedimento, essas percentagens caíram pela metade.

Na década de 1950 até meados da de 1960, a conduta obstétrica de antecipação sistemática do parto propiciou nova redução da mortalidade perinatal. Tal atitude baseia-se em critérios clínicos tirados da anamnese, na qual havia

relatos de antecedentes transfusionais, icterícia neonatal, óbito fetal e elevação dos títulos de anticorpos antieritrocitários maternos, avaliada pelo teste de Coombs.[13]

Outro marco histórico na evolução do conhecimento da DHPN foi estabelecido por Bevis (1953) quando descreveu a composição do líquido amniótico[14] e, três anos mais tarde, propôs sua análise espectrofotométrica para identificar a presença do pigmento biliar que, segundo ele, guardaria correlação com a concentração de bilirrubina (Bb) no líquido âmnico[15].

Liley (1961) descreveu método de leitura espectrofotométrica para determinar indiretamente a concentração de Bb no líquido amniótico e avaliar o estado hemolítico e possível estado hematimétrico do concepto.[16] Com esses dados, elaborou gráfico prognóstico do acometimento fetal. Seus achados foram comprovados por diversos autores de várias partes do mundo. No Brasil, Melone (1974) descreveu método simplificado da análise do líquido amniótico através da espectrofotometria[17], que visava maior rapidez na leitura, tendo como único ponto desfavorável a idade gestacional independente.

A espectrofotometria do líquido amniótico pela amniocentese converteu-se em técnica de aceitação geral e passou a ser considerada básica no manuseio da gestante sensibilizada ao fator Rh, aprimorando o diagnóstico da condição fetal, bem como forneceu ao obstetra melhores parâmetros para a escolha do momento mais oportuno para antecipação do parto, dando maior a sobrevida do produto conceptual. Abriram-se novos horizontes para a exploração da vida intrauterina e para possibilidades terapêuticas. A soma de procedimentos recentes e a acurácia do método de Liley (1961)[16] para determinar a morte fetal nos casos de extrema gravidade levaram os autores dessa época à busca do tratamento intrauterino.

O método de transfusão intrauterina (TIU) foi descrito pelo próprio Liley (1963) que, acidentalmente, durante amniocentese, puncionou o abdome de um feto com saída de líquido amarelado.[18] Ao perceber o acidente, injetou contraste radiopaco e confirmou a posição da agulha por exame radiológico. O autor ora citado tinha conhecimento de que, na África, a transfusão intraperitoneal era utilizada para correção de anemia falciforme. Aplicou a ideia em fetos gravemente acometidos pela DHPN, porém, nos dois primeiros casos, não houve sucesso, o

qual foi alcançado logo depois com a primeira sobrevida.[19] A técnica foi amplamente divulgada e difundida, inicialmente com auxílio da imagem estática radiológica e, posteriormente, com marcação do melhor local da punção e monitorização do procedimento através de ultrassonografia.

Na mesma época do início da era da terapêutica do feto anêmico, outro acontecimento histórico – talvez o mais importante na evolução científica da aloimunização ao fator Rh – foi o desenvolvimento de sua profilaxia por Finn et al. (1961)[20], na Inglaterra, e por Freda et al. (1964)[21] nos Estados Unidos da América (EUA). Esses autores, fundamentados no conceito de que a imunidade passiva poderia prevenir a imunidade ativa, ministraram IgG anti-Rh, inicialmente em voluntários do sexo masculino e, depois de resultados satisfatórios, foram incluídas mulheres grávidas Rh-negativo.

Freda et al.[21] prepararam gamaglobulina purificada contendo elevados títulos de anti-Rh (D) para infusão intramuscular e a ministraram em voluntários masculinos Rh negativo na prisão de Sing-Sing, nos EUA. Obtiveram proteção de 100% no grupo que recebeu a imunoglobulina até 72 horas após injeção de sangue Rh positivo ABO compatível. Esse limite de tempo para a ministração da gamaglobulina foi estabelecido aleatoriamente.

A partir de 1968, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou a utilização da IgG anti-D e, desde então, as possibilidades de sensibilização passaram de 16% nas mães que, seis meses antes, deram à luz fetos Rh positivos ABO compatíveis, para 1,5% a 2% nas tratadas profilaticamente com 300 mcg de IgG anti-D até 72 horas após o parto.[13] A incidência remanescente da falha da imunoglobulina deve-se provavelmente à ocorrência da sensibilização durante a gravidez ou pela atuação de anticorpos menos frequentes que não o D, no qual não há ação da gamaglobulina.

Visando diminuir mais essa incidência, Bowman et al. (1978)[22] propuseram a profilaxia antenatal com 28 semanas de gestação com os mesmos 300 mcg. Com essa medida, a possibilidade de sensibilização nos casos em que há passagem de sangue fetal para circulação materna reduziu para 0,007%, conforme o relato do próprio Bowman (1974)[13], até 0,005% como mencionou Urbaniak em 1985[23]

e para 0,14 -0,2% conforme Boletim da ACOG (2017) [118] .

Ao fim da década de 1960, a plasmaferese intensiva foi utilizada na tentativa de remover anticorpos da circulação materna e melhorar, assim, o estado fetal. Esse procedimento foi abandonado por apresentar elevado índice de morbidade materna. Segundo Matias et al. (1984)[24] e Queenan (1994)[25], o método apresentava resultados duvidosos, custo elevado e praticabilidade questionável.

Na década de 1970, a cardiotocografia foi introduzida na avaliação do bem-estar fetal. Sua utilização, no acompanhamento dos conceptos acometidos pela aloimunização, tem mostrado traçados que estão associados a infaustos resultados perinatais e a baixas concentrações de hemoglobina (Hb) no cordão umbilical.[26,27]

Em 1989, Nicolaides et al.[28] realizaram cardiotocografias em pacientes isoimunizadas imediatamente antes da funiculocentese. Concluíram que o exame não é bom para predizer o grau de anemia fetal, sendo mais preciso para detectar hipoxemia. Observaram que na maioria das vezes os traçados só se alteravam em fetos gravemente acometidos pela anemia, oportunidade em que medidas terapêuticas já não seriam muito eficazes.

No início da década de 1980, a ultrassonografia foi incorporada ao arsenal propedêutico do obstetra e passou a constituir recurso capital para determinar a condição fetal e orientar as técnicas invasivas diagnósticas e terapêuticas.

O exame ecográfico tornou mais precisos e menos traumáticos os procedimentos invasivos, monitorizando as amniocenteses e as TIUs. Apesar de ser indispensável no acompanhamento da gestante sensibilizada ao fator Rh, a ultrassonografia é pobre em predizer o estado hematimétrico do concepto, não distinguindo as formas leves das graves da DHPN.[29] À exceção da hidropisia, que representa a forma grave da doença por conta da presença da anemia, que é facilmente diagnosticada ao ultrassom, esse exame busca a presença de parâmetros que indiquem os estados pré-hidrópicos. Entre os quais, é possível citar os seguintes:

- Aumento da espessura e da ecogenicidade placentária, com aspecto de "vidro moído" e perda da definição do cotilédone;[30]
- Sinais de ascite incipiente, com o duplo contorno dos órgãos ocos, líquido separando alças do intestino delgado e, nos fetos do sexo masculino, aparecimento da hidrocele;[31]

- Hepatoesplenomegalia, levando ao aumento da circunferência abdominal;[32]
- Edema subcutâneo, quando localizado na face, conferindo ao feto aspecto mongoloide ou fácies de Buda;[33]
- Dilatação da veia umbilical, aumento da área cardíaca, polidrâmnio;[25]
- Derrames pericárdico e pleural.[34]

No fim da década de 1970 e início da de 1980, foram descritas técnicas invasivas para estudo do concepto. As fibras óticas foram desenvolvidas, permitindo a criação do fetoscópio e proporcionando o acesso direto à identificação de anomalias fetais e à obtenção de amostras sanguíneas de vasos periféricos, como a veia femoral e, mais tarde, do cordão umbilical, abrindo, dessa forma, mais um caminho na melhora da terapêutica transfusional.

Os maiores adeptos foram os ingleses Rodeck e Campbell[35], que, em 1979, obtiveram pela primeira vez sangue fetal através da fetoscopia. Esse método foi temporariamente abandonado pela elevada morbidade materno-fetal, principalmente pela ocorrência da rotura prematura das membranas. Saliente-se que necessita de aparelhagem sofisticada e, por se limitar ao segundo trimestre da gravidez, a mortalidade fetal pelo procedimento em centros treinados e especializados é, segundo Rodeck et al. (1984)[36], da ordem de 2% dos casos.

Nessa mesma época, iniciou-se a progressiva e relevante melhora dos aparelhos de ultrassonografia. Assim, obtendo-se imagens fetais, placentárias e feto-anexiais jamais vistas, podendo-se observar as atividades biofísicas e, principalmente, ter acesso à circulação do concepto, através da punção do cordão umbilical.

No ano de 1982, Bang, Bock e Trolle[37], na Dinamarca, relataram pela primeira vez a realização de transfusão intravascular (TIV) na porção intra-hepática da veia umbilical, guiada e monitorada através da ecografia.

Em 1983, na França, Daffos et al.[38] descreveram a experiência inicial de coleta de sangue umbilical, orientada pelo ultrassom, utilizando apenas uma agulha. A técnica foi chamada de cordocentese e trouxe as vantagens da não

contaminação do sangue, da redução dos índices de perda fetal e da relativa facilidade de execução em comparação à fetoscopia. Além dessas vantagens, poderia ser utilizada até o final da gravidez. Sendo assim, passou a ser o método de escolha para a obtenção do sangue fetal.

O advento da funiculocentese representou grande progresso para avaliação e tratamento dos fetos acometidos pela DHPN, pois propiciou a possibilidade de quantificar e tratar de forma mais efetiva a anemia fetal. A introdução desse procedimento levou ao desenvolvimento da técnica de TIV. Essa modalidade terapêutica passou a ser a mais utilizada no tratamento da anemia grave, ocupando, então, o lugar da transfusão intraperitoneal.

Os índices de sobrevida do produto conceptual com a TIV oscilam em torno de 80% a 90%.[29,39-41] Os fetos hidrópicos terminais e aqueles que desenvolvem hidropisia antes de 20 semanas são os que menos se beneficiam com o tratamento.

A TIV é, sem dúvida, o tratamento da forma grave da DHPN, evitando a morte intrauterina. No entanto, esse procedimento não é isento de riscos. Em 66% das vezes, a TIV promove a passagem de sangue fetal para a circulação materna, exacerbando a resposta imune da mãe. Acrescente-se que, em aproximadamente 2% dos procedimentos, existem complicações, sendo as mais frequentes: bradicardia, hipercapnia, amniorrexe prematura e sangramento do funículo, causando, por vezes, a morte fetal.[42]

Portanto, um conjunto de métodos propedêuticos deve guiar a decisão do momento da intervenção. Em meados da década de 80, os estudos com o efeito Doppler acoplado à ultrassonografia bidimensional tornaram a avaliação da hemodinâmica fetal mais apurada. As primeiras investigações relacionando a dopplervelocimetria à anemia fetal trouxeram resultados alentadores.

Kirkinen et al. (1983)[43] e Rightmire et al. (1986)[44] demonstraram que a anemia se associava ao aumento da velocidade de fluxo da coluna de sangue na veia umbilical.

Warren et al. (1987)[45] observaram alteração na relação sístole/diástole das artérias umbilicais em gestantes com elevada concentração de Bb no líquido amniótico.

Para Bilardo et al. (1989)[46], o feto anêmico vive em estado cardiovascular hiperdinâmico, causando incremento na velocidade de fluxo em territórios como os da artéria torácica descendente, carótida comum, artéria cerebral média (ACM) e veia umbilical. Nicolaides et al. (1989)[28] concluíram que a redução do fluxo nesses vasos pode ser atribuída à diminuição do débito cardíaco em conceptos gravemente acometidos, prestes a desenvolverem insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

As pesquisas com a dopplervelocimetria serviram para elucidar importantes aspectos dos ajustes hemodinâmicos do concepto em relação à anemia e, juntamente com a história clínica, a dosagem sérica dos anticorpos antieritrocitários, a espectrofotometria do líquido amniótico e a ultrassonografia, fornecem importantes subsídios para que o obstetra possa preparar a melhor estratégia terapêutica.

Para entendimento das alterações hemodinâmicas que ocorrem no concepto acometido pela DHPN, os aspectos mais importantes correlacionados à fisiopatologia dessa entidade nosológica serão comentados a seguir.

Quando um antígeno penetra em organismo dele desprovido, desencadeia como resposta uma série de reações que culmina com a produção de anticorpos específicos. Esse fenômeno denomina-se imunização.

Aloimunização ou isoimunização é a resposta imunológica a um antígeno da mesma espécie e embasa todos os eventos da DHPN.

O processo inicia-se com a penetração de hemácias com Rh positivo na circulação de mulheres com Rh negativo, determinando a produção de anticorpos específicos.[47] Os linfócitos e os macrófagos acham-se envolvidos nesse mecanismo de defesa imunológica. Os linfócitos dos tipos B e T são as principais células presentes nesse processo.

Quando um antígeno é introduzido no organismo, populações de linfócitos T e B e de macrófagos entram em contato com ele, reconhecendo-o como estranho. Uma vez identificadas a natureza e a estrutura do invasor, ocorre a resposta imunológica primária com produção de clone de linfócitos T com capacidade destruidora (imunidade celular); clone de linfócitos B, produtores de anticorpos específicos (imunidade humoral); e clones de linfócitos T e B, responsáveis pela memória imunológica. Esses últimos clones desencadeiam a resposta imunológica

secundária quando o indivíduo for exposto novamente ao mesmo antígeno. Essa resposta é mais rápida e mais intensa, portanto, dispensa todo o processo de reconhecimento do antígeno.

No contato da gestante com sangue incompatível por transfusão ou quando ocorre passagem transplacentária de sangue fetal para a mãe Rh negativo com feto Rh positivo, há uma resposta imune primária contra o antígeno Rh. Bowman et al. (1991)[48] chamaram também a atenção para o uso de drogas injetáveis, como forma de sensibilização materna cada dia mais frequente e perigosa.

A resposta imune primária é lenta, levando de seis semanas até seis meses, talvez pela imunodepressão característica do estado gravídico. Resulta na produção de imunoglobulina do tipo M (IgM), anticorpo de peso molecular 890.000 e coeficiente de sedimentação 19 Svedberg (S). Esse anticorpo não cruza a barreira placentária e, portanto, não agride o feto. Em uma subsequente exposição da mãe ao antígeno Rh, rápidas respostas celular e humoral se deflagram com produção especificamente de anticorpos anti-Rh do tipo IgG, que são moléculas pequenas com peso molecular de 160.000 e coeficiente de sedimentação 7S, que cruzam a placenta, indo aderir à membrana do eritrócito Rh positivo e causar hemólise fetal.[49]

Kleihauer et al. (1957)[50] descreveram método de eluição ácida para identificar hemácias fetais na circulação materna. Com a utilização do procedimento desses autores, elucidaram-se vários pontos da transfusão feto-materna. Aproximadamente na 16ª semana de gravidez, já há hemácias fetais na circulação materna em 4% a 10% dos casos, e essa incidência aumenta à medida que progride a gravidez. Demonstrou-se também que 50% das gestantes apresentam hemorragia feto-materna (HFM) em algum momento da gestação ou imediatamente após o parto.[22]

Para Zipurski e Israels (1967)[51], quando ocorre HFM menor que 0,1 ml, o risco de sensibilização demonstrável no sexto mês após o parto é de 3%. Se esse volume de sangue for maior, as possibilidades de sensibilização sobem para 14% no mesmo período.

Alcançada a circulação fetal, os anticorpos ficam adsorvidos à superfície das hemácias portadoras de seu antígeno específico. Os monócitos do sistema retículo-endotelial, através dos receptores Fc, reconhecem as hemácias assim sensibilizadas e o complexo antígeno-anticorpo é, então, eritrofagocitado, principalmente no baço.

O feto procura compensar a destruição de suas hemácias pelo incremento na eritropoiese medular e, mais tardiamente, pelo aparecimento de focos extramedulares de eritropoiese no fígado, baço, rins e placenta. Isso leva à hepatoesplenomegalia e ao aparecimento de células imaturas, principalmente reticulócitos e eritroblastos, que circulam no sangue periférico, justificando o termo eritroblastose fetal.

Quando o processo atinge intensidade suficiente para a velocidade de hemólise superar a de formação de novas células sanguíneas, instala-se a anemia. A persistência do processo hemolítico leva à hepatomegalia crescente, ocasionando alteração na circulação hepática com hipertensão portal; concomitantemente, a função do hepatócito é afetada, provocando hipoalbuminemia. Essa associação pontua o início do aparecimento da ascite.

A hipertensão venosa umbilical advinda da hipertensão portal diminui a perfusão placentária, ocasionado, assim, alargamento e edema placentário. A anemia progride e os focos de tecido hematopoiético avançam comprimindo o tecido vilositário adjacente e, por serem de textura mais densa, destacam-se ao ultrassom como massas arredondadas e mais ecogênicas.

A difusão prejudicada dos aminoácidos combinada com a síntese de proteína diminuída pelo hepatócito resulta em hipoproteinemia grave com anasarca, caracterizando a hidropisia. Em estágios mais tardios do acometimento fetal, o hidrotórax pode vir a se desenvolver, provocando compressão e hipoplasia pulmonar.[52]

A pequena qualidade no transporte de oxigênio pelas hemácias imaturas e a destruição das células sanguíneas mais velhas levam à anoxia anêmica com comprometimento dos tecidos susceptíveis à carência de oxigenação. Há, por conseguinte, anoxia miocárdica e ICC. A alteração na bomba miocárdica promove aumento da pressão hidrostática nas câmaras direitas. Alguns pesquisadores

sugeriram que, em resposta a essa hipertensão, os miócitos atriais direitos secretam substância denominada peptídio atrial natriurético, que é um potente diurético, e proporcionam inibição de aldosterona e vasodilatação periférica. Esse evento poderia, em parte, explicar o aparecimento do polidrâmnio, frequente achado na DHPN, ao aumentar o fluxo plasmático renal e o volume urinário. A anemia grave, embora possa causar ICC e, assim, resultar em hidropisia fetal, estudos em neonatos hidrópicos demonstram ser essa condição consequente principalmente da hipoproteinemia. Em adição, não há relação constante entre os níveis hematimétricos e a presença ou ausência de hidropisia. Alguns fetos tornam-se hidrópicos com Hb maior que 7 g/dl, e outros não apresentam essa condição, mesmo com valores de Hb menores que 3 g/dl.[22] Além disso, a hipoproteinemia fetal grave e isolada, como a que está presente na analbuminemia ou na síndrome nefrótica congênita, nem sempre resulta em hidropisia.[53]

Outros efeitos da hemólise são o aumento na produção da Bb do tipo não conjugado e o fato de ser transportada no plasma ligado à albumina. No feto, o complexo Bb-albumina é levado à placenta, onde a albumina é dissociada, e a Bb não conjugada é metabolizada no organismo materno. Isso explica por que, em alguns casos graves, o sangue do funículo do RN mantém relativamente baixos os níveis de Bb. Não está esclarecido o mecanismo pelo qual essa substância penetra no saco amniótico, no entanto, já na décima semana de gestação, a Bb não conjugada pode ser encontrada nesse ambiente.[54] É possível que isso resulte da transudação pelos vasos fetais da superfície placentária e, também, pelos pulmões e traqueia.[55]

A Bb não agride o feto, daí não se verifica icterícia intrauterina mesmo nos casos graves da doença, pois o pigmento é metabolizado pelo fígado materno. Após o parto, a situação é drasticamente alterada pelo desaparecimento repentino do compartimento materno, eficiente depósito de Bb. Quando a hemólise não atinge magnitude suficiente para provocar o óbito fetal, o RN acometido desenvolverá icterícia precocemente.

A Bb não conjugada deve ser agora metabolizada pelo fígado da criança, com ligação ao ácido glicurônico e excretada no intestino. A transformação da Bb

é promovida pela enzima diglucoroniltransferase, e a atividade dessa enzima está diminuída no neonato, particularmente nos prematuros. Finalmente, a capacidade de excreção do pigmento biliar no fígado do RN pode estar prejudicada e, como epílogo, determinar níveis séricos elevados de Bb.

Quando os níveis sanguíneos de Bb não conjugada começam a se tornar excessivamente elevados, pode haver difusão desses níveis mediante a barreira hematoencefálica e a impregnação dos núcleos da base do cérebro, levando ao quadro de encefalopatia bilirrubínica, conhecida por *kernicterus*.

Em adição aos níveis séricos absolutos de Bb, outros importantes fatores podem aumentar o risco de *kernicterus*. Se a fração de Bb não conjugada estiver ligada à albumina, a difusão pela barreira hematoencefálica é menor. A presença de sulfonamidas, salicilatos, ácidos graxos não saturados e baixo pH leva ao decréscimo dos níveis de albumina, aumentando, assim, os riscos de encefalopatia. O óbito quase sempre sobrevém quando o *kernicterus* se instala. Os RNs sobreviventes guardam sequelas neurológicas do tipo incoordenação muscular e diminuição de acuidade auditiva.

Assim, julga-se, no epílogo dessas considerações, que os problemas básicos do feto e do RN atingidos pela DHPN são respectivamente dois: a anemia e suas consequências intrauterinas e a anemia e hiperbilirrubinemia.

O melhor entendimento dos eventos etiopatogênicos relacionados com DHPN e as ainda hoje significativas cifras de morbimortalidade, que se arvoram sobre o infante vitimado pela doença, transformam o acompanhamento da grávida Rh negativo bastante minucioso, merecendo cuidados pré-natais especiais. Ressalte-se principalmente quando a grávida se torna sensibilizada pelo fator Rh, pois, a despeito das medidas profiláticas, a DHPN ocorre com a incidência de 1 para 1.000 nascidos vivos. A mortalidade perinatal, não obstante, do tratamento intrauterino, alcança cifras de 15% até 50% naqueles fetos com a forma grave da doença.[56]

1.2 Dopplervelocimetria na DHPN

1.2.1 Aorta torácica descendente

A relação entre velocidade do fluxo sanguíneo, idade gestacional e hematócrito fetal na aloimunização Rh foi primeiramente mencionada por Rightmire et al. (1986)[44]. Esses autores examinaram 21 fetos com idade gestacional entre 18 e 29 semanas, de mães sensibilizadas, que foram submetidos à fetoscopia para determinação da Hb e, se necessário, à TIU (20 fetos com antígenos anti-Du e um deles com anti-Kell), avaliados pela dopplervelocimetria duas a 20 horas antes do procedimento. Os autores concluíram que a velocidade média (Vm) na aorta torácica descendente (ATD) nos fetos anêmicos mostrou-se maior do que a Vm em fetos normais.

Bilardo et al.[57], em 1988, no King's College Hospital de Londres, realizaram curva com valores de normalidade para a Vm na ATD bem como o índice de pulsatilidade (PI) em 70 fetos normais de gestação única entre 17 e 42 semanas.

Warren et al. (1987)[45] seguiram 51 pacientes Rh negativo sensibilizadas, mensurando a velocidade de fluxo da veia umbilical. Encontraram velocidade de fluxo aumentada em 18 (35%) fetos com valores acima do percentil 90 da curva de normalidade.

Autores do grupo inglês de Nicolaides et al. (1990)[58] analisaram 68 grávidas aloimunizadas medindo a Vm da ATD e concluíram que a sensibilidade para predição da concentração de Hb em fetos não hidrópicos, porém com anemia severa (Hb < 7 g/dl), foi de 53%, com valores de falso negativo de 9%.

Steiner et al. (1995)[59] compararam a velocidade máxima da ATD com o hematócrito fetal, dosado em sangue obtido em 112 funiculocenteses, provenientes de gestações de mães sensibilizadas ao fator Rh, e relataram para a detecção da anemia, valores preditivos positivo e negativo, respectivamente de 73% e 66%.

Harrington et al. (2004)[60], estudando fetos com suspeita de anemia, realizaram medida da quantificação de fluxo colorido usando técnica de demanda de tempo por secção, que permite avaliação de alta resolução do perfil do fluxo

dentro do vaso simultaneamente à medida efetiva de seu diâmetro. Concluíram que esse parâmetro aumenta de forma significativa em casos de anemia pela aloimunização. Portanto, pode ser utilizado para aumentar a sensibilidade e especificidade, bem como o valor preditivo positivo dos testes não invasivos para predição dos estados anêmicos do concepto.

1.2.2 Artéria cerebral média

Os pioneiros na análise da relação entre a dopplervelocimetria da ACM e a anemia fetal foram Vyas et al. (1990)[61] do grupo inglês de Nicolaides. Esses autores observaram 24 fetos acometidos pela DHPN, nos quais encontraram aumento da Vm do fluxo sanguíneo e sugeriram que essa correlação seria causada pela redução do hematócrito, portanto, da viscosidade sanguínea.

Hercher et al. (1995)[62], ao investigarem a ACM, não verificaram correlação das alterações velocimétricas com o grau de anemia no feto.

Os primeiros a acreditarem na dopplervelocimetria da ACM foram Mari et al. (1989)[63], que iniciaram uma série de trabalhos com o desiderato de correlacionar as alterações desse território vascular com os estados de comprometimento hematimétrico do produto conceptual acometido pela DHPN.

No ano seguinte, Mari et al. (1990)[64] analisaram fetos antes e depois de serem submetidos à TIU, tomando como base a comparação do PI da ACM e da carótida. Concluíram que o PI não pode ser utilizado como parâmetro para avaliar a anemia fetal.

Cinco anos mais tarde, novamente Mari et al. (1995)[65] investigaram fetos, com risco de anemia, que foram submetidos a funiculocenteses, calculando a velocidade de pico sistólico (VPS) da artéria cerebral média (ACM), encontrando sensibilidade de 100% para predizer a anemia do concepto e especificidade de 50%. Os autores concluíram que a VPS é método não invasivo seguro para a detecção dos estados anêmicos no feto acometido pela DHPN, reduzindo, assim, o número de procedimentos invasivos (cordocentese) e suas complicações.

O trabalho marcante do grupo de Mari et al. (2000)[66] foi realizado de forma colaborativa multicêntrica, avaliando 111 fetos com risco de anemia em razão da aloimunização materna. A VPS foi realizada na ACM antes da realização da funiculocentese para medição da Hb.

A sensibilidade para anemia moderada e grave, quando a VPS estava acima de 1,5 múltiplo da mediana em fetos sem hidropisia, foi de 100% com percentagem de 12% de falsos positivos.

Detti et al. (2001)[67], membros do grupo de Mari, demonstraram que a VPS da ACM é a melhor alternativa em relação à amniocentese e funiculocentese para indicar o momento ideal para a realização da TIV, tanto em fetos já transfundidos quanto naqueles que irão iniciar o processo terapêutico intrauterino.

Stefos et al. (2002)[68] demonstraram que há redução da VPS na ACM logo após a realização de TIU, em razão do aumento da viscosidade sanguínea associado à elevação da concentração de oxigênio tecidual.

No mesmo ano, Zimmermann et al.[69] relataram, em estudo prospectivo e multicêntrico, o valor de corte da VPS na ACM para detectar com segurança o feto com risco de anemia grave na DHPN, quando esses valores estavam acima 0,65 múltiplo da mediana para curva de Mari et al. (2000)[66] com sensibilidade de 88%, valor preditivo negativo de 98% e valor preditivo positivo de 53%, evitando, assim, os procedimentos invasivos em 83% dos casos.

Outros autores, como Oepkes (2000)[56], Deren, Önderoglu (2002)[70], Pereira et al. (2003)[71] e Duckler et al. (2003)[72], investigaram e enfatizaram o valor da dopplervelocimetria da ACM no diagnóstico e acompanhamento da anemia fetal pela aloimunização.

Teixeira et al. (2000)[73] demonstraram também que a VPS da ACM possui estreita correlação com o hematócrito fetal. Concluíram, outrossim, que, em quedas acima de 3 e 4 desvios padrão, a sensibilidade e especificidade aumentaram para 73% e 83% e para 93% e 83%, respectivamente.

Kurmanavicius et al. (2001)[74] elaboraram curva de normalidade da VPS da ACM, analisando 331 nascituros entre 19 e 40 semanas de gestação e,

comparando-a com a publicada por Mari et al. (1995)[65], obtiveram valores semelhantes para o percentil 5 e valores mais baixos nos percentis 50 e 95 entre 19 e 28 semanas. Essa diferença foi atribuída ao menor número de casos analisados por Mari et al.[65]

Delle Chiaie et al. (2001)[75] relataram que a VPS da ACM é método importante para predizer a anemia em fetos complicados pela DHPN e pela infecção por parvovírus. Encontraram sensibilidade de 73% e especificidade de 81% na detecção da anemia no grupo da aloimunização e de 100% na oriunda de infecção viral.

Dukler et al. (2003)[72] relataram que a VPS da ACM mostrou especificidade e sensibilidade de 100% na predição da anemia.

Pereira et al. (2003)[71] compararam a dopplervelocimetria da ACM, utilizando a medida da VPS e a espectrofotometria do líquido amniótico na detecção de fetos anêmicos acometidos pela DHPN. Concluíram que a dopplervelocimetria é método mais eficaz, reduzindo também os riscos dos procedimentos invasivos.

Nishie et al. (2003)[76], em nosso meio, compararam os mesmos parâmetros na detecção da anemia fetal, ou seja, Doppler da ACM e espectrofotometria. As conclusões apuradas foram muito semelhantes às de Pereira et al. (2003)[71].

Sebata e Mari (2004)[77], em análise das publicações sobre o diagnóstico não invasivo da anemia fetal, concluíram que a medida da VSP da ACM é o melhor teste para o diagnóstico de anemias moderada e grave no concepto.

Na Unifesp-EPM, Pares et al., 2007[78], encontraram sensibilidade para detecção de anemia moderada ou grave igual a 88%, quando avaliada a artéria aorta torácica descendente, e igual a 100%, quando avaliada a dopplervelocimetria da ACM.

2 ANÁLISE DA LITERATURA

2.1 Transfusão Intrauterina Intravascular

O advento da funiculocentese representou grande progresso para a avaliação e tratamento dos fetos acometidos pela DHPN, pois propicia a possibilidade de quantificar e tratar de forma mais efetiva a anemia fetal. A introdução desse procedimento levou ao desenvolvimento da técnica TIV. Essa modalidade terapêutica passou a ser a mais utilizada no tratamento da anemia grave, ocupando, então, o lugar da transfusão intraperitoneal.

Os índices de sobrevida do produto conceptual com a TIV oscilam em torno de 80% a 90%.[39-41,58] Os fetos hidrópicos terminais e aqueles que desenvolvem hidropisia antes de 20 semanas são os que menos se beneficiam com o tratamento.

A TIV pode ser realizada a partir da 18ª até a 34ª semana de gravidez e é, sem dúvida, o tratamento mais adequado para a forma grave da DHPN, evitando a morte intrauterina. Porém, esse procedimento não é isento de riscos. Em 66% das vezes, a TIV promove a passagem de sangue fetal para a circulação materna, aumentando a resposta imune da mãe e, em aproximadamente 2% dos procedimentos, existem complicações, sendo as mais frequentes a bradicardia, a hipercapnia, a amniorrexe prematura, o sangramento e o tamponamento do cordão, causando por vezes a morte fetal.[42] Portanto, julga-se que a indicação desse procedimento invasivo deve ser feita com a maior probabilidade de estar presente a anemia grave premente de correção.

Selbing et al.[79], em 1993, e Radunovic[80], em 1992, relatam que as TIUs realizadas muito cedo (próximo de 20 semanas) tiveram taxa de sobrevida muito baixa, de 55%, diferentemente do que ocorre nos fetos não hidrópicos (100%). Uma das explicações para esse mau resultado seria a carga de volume para um feto muito jovem, com um sistema cardiovascular ruim.

A via preferencial é a intravascular, cujas vantagens são a correção mais rápida e fisiológica da anemia, o acesso aos padrões hematimétricos e a estimativa da época da próxima transfusão, baseando-se na taxa diária de queda do hematócrito. Soma-se a isso a maior incidência de complicações para a via intraperitoneal. Segundo Palmer e Gordon[81], a taxa de perda fetal é de 37 (6%), e a mortalidade com essa terapêutica é de 40%.

Quando os resultados são analisados apenas nos fetos hidrópicos, a taxa de sobrevida diminui em comparação aos não hidrópicos. Weiner et al.[82] encontraram 85% de sobrevida para o primeiro grupo e 96% para o segundo. Poissonier et al.[83], em 200 transfusões, obtiveram sobrevida de 91: 5% para os fetos menos comprometidos e 61,7% para aqueles já hidrópicos no momento da transfusão.

Não obstante, a mortalidade perinatal do tratamento intrauterino alcança cifras de 15% em fetos não hidrópicos e até 50% naqueles com a forma grave da doença.[56]

No primeiro grande estudo realizado em centro único na Holanda, entre os anos de 1988 e 1999 (11 anos), van Kamp et al.[84], em 2004, revisaram e analisaram 593 TIUs realizadas em 210 fetos, sendo demonstrada a sobrevida de 78% nos casos de hidropisia fetal e de 92% na ausência de hidropisia.

A TIU, após 32 semanas de gestação, pode ser mais segura e prolongar a gravidez até um período mais tardio, melhorando o prognóstico[85]. Entretanto, deve-se considerar o risco de asfixia relacionado ao procedimento, que, mesmo apesar de baixo, pode estar presente, especialmente em fetos que já apresentam qualquer grau de comprometimento, e essa possibilidade, apesar de pequena nas gestações mais avançadas, deve sempre ser considerada.

Vários estudos, os mais importantes realizados por van Kamp et al., 2004[84], e outros, em 2005; Yinon, Visser et al., em 2010[86]; Tiblad et al., 2011[87]; Johnstone-Ayliffe et al., 2012[88]; Lindenburg et al., 2012[89]; e Prefumo et al., 2019[90], têm apontado as seguintes complicações agudas relacionadas ao procedimento: sofrimento fetal que pode resultar parto de emergência, com risco de prematuridade, asfixia neonatal e morte fetal; acidentes nos locais de punção como ruptura de vaso, espasmo, tamponamento por hematoma ou sangramento excessivo; sobrecarga de volume; corioamnionite; ruptura de membranas ou trabalho de parto prematuro.

A perda fetal geral é considerada como resultado de um estado fetal já comprometido ou devido ao próprio procedimento, com taxas variando de 0,9% a 4,9% por procedimento. Segundo esses autores, essa perda geralmente está associada aos seguintes fatores agravantes ou causais:

- Hidropisia fetal;
- Idade gestacional precoce;
- Falha na paralisia fetal durante o procedimento;
- Transfusão em alça livre de cordão ou punção arterial;
- Experiência do operador;
- Gravidade da anemia fetal.

Curiosamente, a ruptura prematura das membranas após o procedimento é extremamente rara, variando de 0% a, no máximo, 1,3% nesses estudos.

A corioamnionite também ocorre com incidência baixa, variando entre 0% a 1%.

Em 2005, van Kamp e seu grupo[91] publicaram apenas dois casos acometidos pela corioamnionite causada pela bactéria *Escherichia coli*. Por esses resultados de baixíssima incidência de infecção nas várias séries de estudos já realizados, o uso de profilaxia antibiótica não tem sido recomendado.

O estudo da série de van Kamp[84], publicado em 2004 pelo número expressivo de procedimentos, representa um marco da consolidação do procedimento de TIU como método eficaz e de baixo risco para tratamento da anemia fetal. Na série de van Kamp et al.[84], mostrou-se melhora na sobrevida não apenas dos fetos hidrópicos (78%) após transfusão intrauterina intravascular (TIV) quando comparados à técnica intraperitoneal, mas também dos fetos com anemia no início da gestação, com taxa de sobrevida de 88% quando o tratamento intrauterino foi iniciado entre 20 e 28 semanas, sugerindo que a TIU-IV é superior à técnica intraperitoneal, tanto no início da gestação quanto no caso de hidropisia.

Nesse importante estudo, demonstrou-se também maior taxa de sobrevida naqueles fetos hidrópicos com a primeira transfusão após 32 semanas.

Em trabalho anteriormente publicado, van Kamp et al.[92], em 2001, analisaram, no período de 11 anos, 213 fetos que receberam 599 TIUs e demonstraram que a baixa taxa de sobrevida dos fetos hidrópicos está intimamente relacionada à baixa taxa de reversão intrauterina da hidropisia, sendo a causa dessa irreversibilidade ainda especulativa, apesar de tratamento adequado. Uma

das hipóteses apontadas como fator causal seria o dano causado por radicais livres nas células do endotélio, relacionado à sobrecarga crônica do ferro livre.[93,94] A taxa de sobrevida geral dos fetos com hidropisia nesse estudo foi de 78%, sendo de 98% para os fetos com hidropisia leve e de 55% para os com hidropisia grave. A reversão intrauterina da hidropisia foi possível em 65% dos fetos. A taxa de reversão foi de 88% em fetos com hidropisia leve e de 39% em fetos classificados como severamente hidrópicos. Após a reversão, quase todos os fetos sobreviveram (98%); entretanto, nos casos de hidropisia persistente, a evolução foi desfavorável, com taxa de sobrevivência de 39% para todos os fetos e de 26% para aqueles classificados como severamente hidrópicos. Concluiu-se, portanto, sobre o tamanho da importância do diagnóstico precoce da anemia fetal e do encaminhamento para centros especializados que propiciem a instituição do tratamento intrauterino antes da instalação da hidropisia ou até mesmo quando em fase inicial.

Em nosso meio, Cabral et al.[95], em 2001, em Belo Horizonte (MG), relataram, em 61 fetos acometidos pela anemia causada pela aloimunização materna, casuística de 163 transfusões das quais metade por via intraperitonial e a outra metade por via intravascular. A taxa de sobrevida foi de 84% nos não hidrópicos, enquanto nos fetos portadores da forma grave da anemia foi de 46%

Em sua nova série de 2004, van Kamp[84] obteve taxa de complicações fatais relacionadas ao procedimento de 1,7%. O risco de coleta do sangue fetal foi de 1,4% semelhante ao que já fora descrito por Tongsong et al. em 2001[96]. Concluiu seu trabalho ratificando que as TIUs são seguras e eficazes no tratamento da anemia fetal e que devem ser iniciadas preferencialmente antes da instalação da hidropisia, enfatizando a importância do diagnóstico precoce da aloimunização na gravidez e do encaminhamento dessa gestante a centros especializados com protocolos de seguimento já estabelecidos. Tanto o conhecimento das complicações da TIU no tratamento da anemia fetal quanto o resultado do procedimento são importantes para o aconselhamento dos pais, não só na gravidez em questão, como também na decisão de gravidezes futuras.

Em 2005, van Kamp et al.[91] publicaram novo estudo de coorte realizado no mesmo Centro, entre os anos de 1988 e de 2001, analisando os resultados de

procedimentos de TIUs em 254 fetos tratados com 740 TIUs por anemia fetal em razão da aloimunização materna. Nesse estudo, a pesquisa buscou identificar fatores de risco para complicações mediante dados coletados sobre mortes perinatais, partos de emergência e amniorrexe prematura, associados ao procedimento. Os resultados desse estudo apontaram sobrevida global de 89% (225 em 254 fetos); morte fetal em 19 casos (7 relacionadas ao procedimento); morte neonatal em dez casos (5 relacionadas ao procedimento); duas infecções por *Escherichia coli*; duas amniorrexes relacionadas ao procedimento; e 18 partos de emergência após o procedimento, sendo 15 relacionados ao procedimento. A taxa de complicação calculada relacionada ao procedimento foi de 3,1%, e a taxa global de perda relacionada ao procedimento foi de 1,6%. Mesmo assim, a TIU ainda pode ser considerada um procedimento seguro, com taxa de perda perinatal relacionada ao procedimento baixa. A paralisia, com a curarização fetal, melhora muito a segurança do procedimento. A punção arterial e a punção em alça livre, a abstenção da paralisia fetal e a idade gestacional avançada são fatores que aumentam o risco, tornando-se informações essenciais no aconselhamento das pacientes.

Somerset et al.[97], em 2006, publicaram estudo a respeito do resultado obtido em TIUs, usando a porção intra-hepática da veia umbilical em comparação com a cordocentese em uma série de 221 TIUs realizadas em um período de oito anos, entre 1997 e 2004 no Reino Unido, sendo 170 (71,7%) pelo porção intra-hepática da veia umbilical, 33 (13,9%) por cordocentese e uma (0,5%) por punção intracardíaca. Não houve relato de necrose hepática e apurou-se taxa de 92% de nascidos vivos em gestações com idade gestacional média de 34 semanas (de 21 a 38 semanas) e com percentil de peso ao nascimento de 50% média (faixa de 3%-90%). Houve bradicardias transitórias em 4,1% de todas as transfusões. Não houve diferença significativa no número de complicações das TIUs por cordocentese em relação à punção na porção intra-hepática da veia umbilical (7,6%) ou em sua inserção placentária (3,0%). O trabalho concluiu que a punção fetal da veia umbilical na porção intra-hepática é segura e não apresenta morbidade aumentada no tratamento da DHPN grave.

Em 2011, Tiblad et al.[87] publicaram trabalho sobre as complicações relacionadas ao procedimento e resultado perinatal após TIUS na aloimunização dos eritrócitos em Estocolmo, na Suécia, ao longo de um período de 20 anos, entre 1990 e 2010, em um total de 284 TIUs com taxa de sobrevida global de 91,8%. Perdas foram registradas em 4,9% nos fetos e em 1,4% dos neonatos. Complicações citadas foram mais comuns nas TIUs em alça livre se comparadas às realizadas na porção intra-hepática da veia umbilical. Não houve diferença significativa entre o número de complicações dos procedimentos realizados na porção intra-hepática da veia umbilical ou na inserção do cordão na placenta. A idade gestacional na primeira transfusão esteve significativamente associada ao risco de complicação do procedimento, sendo tanto maior o risco quanto menor a idade gestacional. Dos nascidos vivos, 24% nasceram antes da 34ª semana.

Papantoniou et al.[98], em 2013, mencionaram os dados do serviço grego em Atenas, na Grécia, no período de 20 anos, com boa casuística de 341 transfusões em 143 fetos de gestantes aloimunizadas. Encontraram valores de sobrevida de 90,2% nos fetos sem hidropisia no momento da primeira transfusão e de 71,2% naqueles com hidropisia. Relataram também taxa de perda fetal por procedimento de 2,8%.

Em 2014, Lindenburg, van Kamp e Oepkes[99] publicaram resultados sobre eventuais riscos associados à TIU, enfatizando primeiramente as indicações do procedimento, solidificando os conceitos estabelecidos nos protocolos de manejo mais recentes, sendo considerado o procedimento indicado para qualquer doença fetal com anemia grave. A principal indicação para TIU ainda é a anemia fetal devido à aloimunização, entretanto, há outras condições em que se faz necessária a realização do procedimento: anemia fetal de etiologia não imune, como infecções por parvovírus B19, HFM sequência da anemia-policitemia em gêmeos, tumores placentários e fetais e doenças raras.[100] Complicações relacionadas ao procedimento citadas nesse trabalho já foram anteriormente descritas no início desta revisão e são apontadas por vários estudos, sendo inclusive divididas em complicações de curto e longo prazos. São assim enumeradas: sofrimento fetal durante ou após o procedimento e que pode resultar parto de emergência, com risco

de prematuridade; asfixia neonatal e morte fetal; acidentes nos locais de punção (ruptura de vaso, espasmo, tamponamento de um hematoma ou sangramento excessivo); sobrecarga de volume, corioamnionite; e ruptura de membranas ou TPP. No longo prazo, deve-se considerar o risco de que os neonatos tratados com TIUs possam necessitar de mais transfusões de glóbulos vermelhos nos primeiros seis meses de vida, sendo tal necessidade explicada pela supressão da eritropoiese fetal.[101,102] As TIUs, principalmente a punção transplacentária, estão associadas à formação de novos anticorpos eritrocitários, podendo induzir reações transfusionais hemolíticas tardias.[103] Na conclusão desse trabalho, os autores destacaram a importância da criação de um gerenciamento ideal de protocolo para condução dos casos de anemia fetal detectada na gravidez e da necessidade de registro internacional para documentar o gerenciamento, as complicações e os resultados no longo prazo dos casos.

Estudo mais recente realizado por Pasman et al.[104], publicado em 2015, relata os 14 anos de experiência de um Hospital Universitário de Leuven, na Bélgica, onde foram relatadas a análise e a experiência do grupo no seguimento da gravidez de gestantes com aloimunização submetidas a TIUs, bem como o resultado neonatal. Foram realizadas 135 TIUs entre 2000 e 2014 em 56 fetos. Em 64 procedimentos (47,4%), a punção foi realizada na inserção do cordão umbilical; em 39 (28,9%), na porção intra-hepática da veia umbilical; e, em seis casos (4,4%), o local da punção não foi registrado. Não houve morte fetal nem neonatal. Eventos adversos leves (sangramento prolongado, TIU intraperitoneal acidental e contrações uterinas) foram relatados em 10% e graves em apenas 1,5% (dois casos: uma cesariana de emergência, em 24 horas após a TIU, e uma prematuridade em sete dias após a TIU). Hidropisia fetal e transfusão em alça livre foram associadas a maior percentual de risco de complicações. Os resultados obtidos corroboram a evidência de que, em mãos experientes, a TIU para fetos de gestantes aloimunizadas é um procedimento seguro.

Também em 2015, Deka et al.[105], na Índia, publicaram seus resultados, no que tange às complicações advindas da TIU, em 303 transfusões realizadas em 102 fetos. Encontraram taxa de 1,65% de perda do produto conceptual por

procedimento e taxa de complicações durante a TIU de 2,97% por procedimento, com sobrevida de 93% dos fetos não hidrópicos na primeira transfusão e de 90% naqueles acometidos pela hidropisia.

Em 2017, o forte grupo de holandeses, Zwiers, Lindenburg, Klumper, de Haas, Oepkes e van Kamp[106], publicou novo estudo de uma impressionante coorte de 589 fetos submetidos a 1.678 TIUs realizadas no Centro Nacional de Referência para Terapia Fetal na Holanda para tratamento de anemia fetal por aloimunização, entre 1988 e 2015. Nesse estudo, foram avaliadas as taxas de complicações relacionadas ao procedimento e às taxas de perdas, bem como às mudanças ao longo do tempo, a fim de identificar fatores que levaram à melhora dos resultados. Foram divididos dois períodos: de 1988 a 2000 e de 2001 a 2015. Os resultados de 1988 a 2000 já haviam sido analisados e publicados no grande estudo de van Kamp et al.[91], em 2005. E esse atual trabalho é a continuação dos estudos realizados no mesmo Centro de Referência na Holanda. As taxas de perdas relacionadas ao procedimento caíram de 4,7% para 1,8% por feto e de 1,6% para 0,6% por procedimento, sugerindo que o tratamento intrauterino para anemia fetal por aloimunização tornou-se significativamente mais seguro na última década. A sobrevida perinatal ao longo do tempo subiu de 88,6% entre 1988 e 2000 para 97% a partir de 2001, e esse resultado, em parte, pode ser explicado pela redução da gravidade da doença durante o período de realização da segunda coorte, o que se mostra por menor taxa de hidropisia e maiores concentrações de Hb nas primeiras TIUs de cada feto.

O treinamento e a habilidade dos profissionais envolvidos na realização do procedimento também devem ser destacados.

Fatores de risco para o desfecho adverso também foram identificados na sequência de procedimentos da primeira coorte, como punção arterial ou de alça livre de cordão e abstenção de paralisia fetal, sendo evitadas e tendo ocorrido em menor frequência nos procedimentos realizados a partir de 2001. Destaque também para o acesso vascular realizado na porção intra-hepática da veia umbilical, que está associado a taxas muito baixas de complicações e perdas, sendo considerado rota segura de acesso, ganhando “popularidade” como local seguro de acesso na última década.[97]

Ainda pode-se considerar o procedimento perigoso quando realizado antes da 20ª semana de idade gestacional.

Nesse estudo, estabeleceu-se a importância do acompanhamento dessas gestantes e desses fetos em centro de referência, por uma equipe experiente e da realização de um número mínimo e necessário de dez transfusões anuais para os profissionais envolvidos atingirem os melhores resultados nessa terapêutica fetal.

Também do renomado grupo da Holanda, Zwiers et al.[107], em 2018, publicaram novo estudo de coorte retrospectiva de 30 anos analisando tendências e evolução das TIUs, com volumoso número para sua casuística de 1.852 transfusões realizadas de janeiro de 1987 a 31 de dezembro de 2016 no mesmo centro de referência holandês. Esse estudo retrata e desvenda o que ocorre por trás da importante queda no aparecimento de mães com fetos com hidropisias aloimunes graves. Essa condição praticamente desapareceu, provavelmente como resultado de introdução da triagem precoce de rotina de aloanticorpos no pré-natal, estabelecimento de diretrizes e protocolos nacionais e compartilhamento de referências e resultados em Centro de Referência para Terapia Fetal.

Em contraste com o estudo do grupo holandês, Al-Riyami et al.[108], em 2018, em Omã, publicaram a experiência inicial desse grupo com um total de 28 transfusões e taxa de sobrevida global igual a 61% e valor de perda fetal igual a 4,9% por procedimento.

Como curiosa complicação advinda da TIV, Donepudi e Moise[109], nos EUA, publicaram, em 2019, reporte de caso, em que ocorreu a trombose de uma das artérias umbilicais após a quarta transfusão fetal, com identificação de bradicardia transitória e presença de imagem hiperecogênica na artéria umbilical puncionada. Esse feto teve evolução favorável e foi submetido a mais duas TIUs até 35 semanas, nasceu com 37 semanas de idade gestacional com índice de Apgar igual a 8 e 9 nos minutos 1 e 5, respectivamente.

Em Barcelona Sánchez-Durán et al.[110], também em 2019, publicaram seus resultados de 15 anos em um dos hospitais universitários espanhóis. Apresentaram os dados de 92 transfusões realizadas em 45 fetos, mencionando apenas as taxas de sobrevida em fetos hidrópicos (44,4%) e naqueles não hidrópicos (94,4%) no momento da primeira transfusão.

Na Turquia, Savkli et al.[111], no ano de 2020, publicaram trabalho avaliando os resultados de 110 transfusões realizadas em 42 fetos no período compreendido entre 2015 e 2018, encontrando percentual de sobrevida fetal de 80,9% e taxa de complicações relativa ao procedimento de 12,7%.

Raashid et al.[112], em 2020, publicaram a experiência no Paquistão em 12 anos da realização da TIU por incompatibilidade ao fator Rh. Indistintamente em relação à hidropisia, encontraram sobrevida total de seus casos de 71,6% e perda de 14,6% dos fetos em consequência do procedimento fetal.

Também na Turquia, Arslan et al.[113], em 2021, analisando, de forma retrospectiva, pacientes turcos e refugiados sírios entre 2015 e 2019, encontraram percentual total de fetos transfundidos que sobreviveram em torno de 50% e correlacionaram esse baixo percentual ao fato de 75% dos 42 fetos terem sido submetidos a 87 transfusões e ao fato de os elencados nessa pesquisa serem hidrópicos com anemia muito severa. Concluíram que, quando o déficit da taxa de Hb é menor que 6,25 g/d, há maior sobrevida.

Estudo realizado com resultados de 19 centros japoneses no período entre 2011 e 2015, tendo como autores Mizuuchi et al.[114] em 2021, avaliou 100 transfusões realizadas em 66 fetos com diagnóstico de anemia não só causada pela sensibilização ao fator Rh. Os autores encontraram taxa de sobrevida de 77,3% naqueles que não eram portadores de hidropisia no momento do primeiro procedimento e de 64% aos que já tinham a expressão grave do estado anêmico. Relataram como evento adverso de maior frequência o sangramento do local da punção que ocorreu em 40% dos casos e, em 25 deles, foi indicada cesariana de emergência por indicação fetal.

Analisando a literatura pertinente, observa-se que o centro com maior experiência em números de transfusões intrauterinas é o do grupo de van Kamp, localizado na Holanda. Tal centro funciona como único a tratar fetos anêmicos advindos de hemólise por aloimunização materna.

3 PROPOSIÇÃO

O desígnio deste trabalho é estudar as intercorrências do Programa de TIU do Departamento de Obstetrícia da EPM/Unifesp no período entre 1991 e 2021.

3.1 Objetivo Geral

Avaliar as principais complicações do procedimento.

3.2 Objetivo Específico

Comparar as intercorrências do procedimento frente ao sítio de implantação placentário.

4 METODOLOGIA

Este estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unifesp, sob o número 0700/2022 (Anexo I).

4.1 Normas Assistenciais do Setor de Atendimento à Gestante Aloimunizada – Unifesp/EPM

É imperativo, em atendimento à metodologia, que o estudo possa ser reprodutível e que salientemos as normas assistenciais do Setor de Acompanhamento das Grávidas Sensibilizadas pelo fator Rh do Departamento de Obstetrícia da Unifesp (Escola Paulista de Medicina).

A gestante Rh negativo é atendida de forma personalizada, sempre pela mesma equipe, em ambulatório próprio, onde é submetida à propedêutica especializada, que visa determinar as condições fetais e a conduta obstétrica.

Procura-se salientar tanto os antecedentes pessoais, como uso de tóxicos, transfusões prévias, número de parceiros, quanto os obstétricos e os do RN. A gestante é submetida à determinação do tipo sanguíneo ABO e do Rh. Aquela com Rh negativo deve ser investigada para o subgrupo Du, o qual, quando se mostra positivo, por apresentar chance desprezível, não necessita de propedêutica especializada. A verificação do tipo sanguíneo paterno também é realizada, havendo risco quando o pai é Rh positivo e, nessa circunstância, procede-se à genotipagem.

Quando a gestante é Rh negativo e o cônjuge Rh positivo, já na primeira consulta impõe-se a pesquisa de anticorpos irregulares antieritrocitários (teste indireto de Coombs), que deve ser repetida a cada 30 a 60 dias. Níveis inferiores a 1:16 não oferecem risco ao concepto. Não havendo alteração durante a evolução da gravidez, não se indica outra propedêutica, e o parto será a termo.

A ultrassonografia é método propedêutico pobre em predizer os estados anêmicos do concepto, detectando apenas os casos avançados, sendo a preocupação do ultrassonografista procurar os seguintes sinais que possam sugerir o início da descompensação fetal a caminho da hidropisia: aumento do líquido amniótico, ascite incipiente (halo anecoico ao redor da bexiga e vesícula biliar,

derrame pericárdico e, nos fetos masculinos, aumento da hidrocele) e áreas de maior ecogenicidade e aumento da espessura placentária (representando edema e substituição do tecido placentário por tecido hematopoético). Ressalta-se, contudo, que o diagnóstico do comprometimento máximo do concepto, que é a hidropisia, é fácil com a imagem de anasarca.

A avaliação pela dopplervelocimetria baseia-se no preceito fisiológico da elevação da Vm da coluna de sangue, principalmente na ATD, advinda do aumento do trabalho cardíaco e da diminuição da viscosidade sanguínea.

O estudo do líquido amniótico visa à quantificação dos pigmentos biliares, cujos níveis são proporcionais à hemólise fetal. Há indicação desse exame quando os títulos de anticorpos maternos (teste de Coombs) forem iguais ou superiores a 1:16. A primeira amniocentese deve ser feita entre a 26ª e a 30ª semana nos casos de gravidade menor (evolução favorável de gestações anteriores e níveis de anticorpos abaixo de 1:64 ou 1:80). Em face dos resultados que demonstram ausência de hemólise, não há maiores preocupações, e o parto deve ser a termo. Diante de hemólise leve, o parto deve ser antecipado por volta de 37 semanas. Quando existe hemólise moderada ou grave, havendo maturidade fetal, o parto deve ser antecipado. No entanto, quando não há viabilidade para a antecipação do parto, a gestante dever ser submetida a exames e terapias mais aprimoradas.

Os casos que prenunciam risco fetal elevado (evolução desfavorável de gestações anteriores, níveis de anticorpos iguais ou superiores a 1:64 e espectrofotometria que mostra hemólise moderada ou grave) merecem cuidados maiores. O estudo do líquido amniótico, quando realizado antes da 26ª semana, não oferece resultados fidedignos: há inúmeros falso-positivos e alguns falso-negativos. Essa propedêutica, portanto, não é recomendada em idades gestacionais precoces. Tais gestantes devem ser acompanhadas por ultrassonografia e pela dopplervelocimetria. Se tal seguimento se mostrar normal até a 26ª semana, indicar-se-á o estudo do líquido e proceder-se-á de acordo com o resultado. Aparecendo alterações ultrassonográficas e/ou dopplerfluxométricas antes da 26ª semana, há indicação de análise de amostra de sangue fetal e, provavelmente, tratamento intrauterino.

No que diz respeito à conduta obstétrica, o parto deve ser a termo nas gestantes não sensibilizadas, nas que tiverem anticorpos inferiores a 1:16 e naquelas com espectrofotometria normal (sem hemólise). Nas gestantes em que o estudo do líquido amniótico mostrar hemólise leve, bem como ultrassom e dopplervelocimetria normais, seus partos devem ser antecipados em duas a três semanas.

Na vigência de hemólise moderada ou grave, à luz da espectrofotometria, com sinais de maturidade fetal, o parto deve ser imediato. Diante de fetos imaturos, proceder-se-á à funiculocentese, analisando o sangue fetal e, diante do resultado de anemia confirmado, o procedimento a ser seguido é o imediato tratamento intrauterino. Essa terapêutica, aplicável após a 20ª semana de gestação, se fundamenta na TIV, na intraperitoneal ou em ambas. A via ideal para a transfusão é a intravascular. Em situações de inviabilidade de funiculocentese, a intraperitoneal é uma opção; há quem utilize as duas vias combinadas.

Nossa sistemática na profilaxia da doença hemolítica do RN baseia-se na utilização da gamaglobulina hiperimune anti-D. A condição para a aplicação é que a mulher não possua anticorpos anti-D (teste de CI negativo). A droga é ministrada por via intramuscular, em dose que varia de 250 μg a 300 μg.

Deve ser aplicada em mulher Rh negativo Du negativo não sensibilizada, que se encontre em uma das situações a seguir:

- Abortamento (espontâneo ou provocado), gestação ectópica, gestação molar, colheita de amostra de vilosidade corial ou após amniocentese (por outras indicações), quando o pai é Rh positivo ou desconhecido;
- Na presença de sangramento vaginal antes da 28ª semana de gravidez e, se necessário, repetida a cada 12 semanas;
- Na 28ª semana de gestação, quando o pai é Rh positivo ou desconhecido;
- Após o parto de RN (vivo ou morto) Rh positivo ou Rh negativo e Du positivo, mesmo quando aplicada uma dose durante a gestação (nas três primeiras possibilidades);

- Após transfusão de sangue Rh positivo (300 μg a cada 30 ml de sangue total recebido ou a cada 15 ml de concentrado de glóbulos);
- A aplicação da medicação profilática deve ser efetuada logo após o evento que determinou sua indicação, no prazo máximo de 72 horas, havendo a possibilidade de não ocorrer a sensibilização quando a administração é feita em até 28 dias. Ressalte-se que, quanto menor o intervalo, maior a eficácia.

4.2 Pacientes e Método

Este estudo será realizado avaliando os dados de prontuários no período entre janeiro de 1991 e junho de 2021, de maneira retrospectiva, de grávidas, com idade gestacional entre 20 e 34 semanas, cujos fetos foram submetidos a TIUs por cordocentese, em consonância com os critérios assistenciais do setor de atendimento à gestante aloimunizada da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da Unifesp-EPM.

4.2.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de estudo do tipo coorte retrospectivo das TIUs realizadas no período de 1991 até 2021 na Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da EPM/Unifesp.

4.2.2 Pacientes: Critérios de Inclusão

Foram selecionadas todas as pacientes aloimunizadas submetidas a TIUs, as quais foram realizadas no Setor de Acompanhamento de Gestantes Aloimunizadas da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da EPM/Unifesp, realizadas pelo mesmo profissional.

4.2.3 Dados fornecidos após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP da Unifesp

Os dados colhidos dos prontuários incluem: data do procedimento, idade materna (em anos), número de gestações e paridade, etnia (branca, preta ou parda), idade gestacional no momento da realização das TIUs (em semanas datadas pela ultrassonografia), idade gestacional do parto, número de dias de internação do RN, número de transfusões, volume de sangue infundido e retirado, tempo de sangramento do cordão umbilical pós-transfusão, valor do teste de CI, tipagem sanguínea materna, taxa de Hb fetal pré e pós-transfusão sanguínea, localização do sítio placentário e presença de hidropisia fetal.

Os prontuários das pacientes do Hospital São Paulo (HSP) foram acessados para extração de dados pelo docente do Departamento de Obstetrícia da EPM / Unifesp, Alan Roberto Hatanaka, e armazenados em tabela Excel. Após obtenção de todas as informações anteriormente descritas, foi realizada a anonimização dos dados da seguinte forma: o nome das pacientes e o registro hospitalar foram retirados e substituídos por números, e sorteados aleatoriamente, utilizando a ferramenta "sorteador", disponível na internet https://sorteador.com.br/sorteador/numeros. O sorteio seguirá sequência da planilha Excel. Após o sorteio, a planilha foi reordenada em ordem crescente. Esse processo inviabilizou a reversão da identificação da paciente, garantindo a anonimização dos dados.

4.3 Sistematização dos procedimentos

Funiculocente*:* todas as punções do cordão umbilical foram realizadas pelo mesmo executor, o Professor David Pares, de acordo com a seguinte técnica: localização do funículo, através de ultrassonografia, preferencialmente na sua inserção placentária; identificação dos três vasos, optando-se pela inserção abdominal e, em última escolha, pela alça livre do cordão na impossibilidade da obtenção da primeira imagem, como nos casos de placenta com inserção posterior.

Em seguida, pela técnica da “mão livre”, introduz-se agulha calibre 20 G até visibilizar sua ponta preferencialmente na veia. Nesse momento, se necessário, procede-se à infusão de brometo de vencurônio como descrito por Leveque et al. (1991).[115] Antes da obtenção de 1 ml de sangue fetal, infunde-se cerca de 0,5 ml de soro fisiológico, apenas o necessário para obtenção de imagem de turbilhonamento ecogênico para certificação do correto posicionamento. Retira-se de 2 ml a 3 ml para dosagem da Hb pós-procedimento. Encaminha-se essa amostra ao laboratório central do HSP para determinação da dosagem da Hb fetal, por hemoglobinômetro marca Abbot modelo CELL-DYN 3500.

Os fetos foram submetidos à TIU quando os níveis de Hb foram menores ou iguais a 10 g/dl, em consonância com as orientações de Bowman.[116]

Nesse momento, procede-se à infusão sanguínea propriamente dita em sistema com torneira de três vias acoplado, de um lado, à bolsa de sangue, do outro, em prolongador ligado à agulha de punção e, na parte central, à seringa de 20 ml, que é preenchida de forma constante até se alcançar o volume previamente calculado para infusão. Nesse sistema, a velocidade de injeção sanguínea gira em torno de 5 ml a 10 ml por minuto, resultado do máximo de pressão sobre o êmbolo da seringa em contrapartida da pressão resultante do calibre do sistema de prolongamento. Durante todo procedimento, há a vigilância constante, através da imagem ecográfica, da manutenção do movimento de turbilhão dentro do vaso puncionado, representado por imagem ecogênica, e da frequência cardíaca fetal. Se houver alteração de qualquer um dos dois parâmetros, a infusão é imediatamente interrompida. Após a retirada da agulha, observou-se a presença de sangramento no local da punção. Se presente realizamos a mensuração da sua duração contada em segundos. Em seguida, realizada a avaliação da frequência cardíaca fetal assinalando-se a presença e duração de bradicardia e considerada positiva se a frequência estiver abaixo de 120 batimentos por minuto (bpm).

Para o cálculo do volume a ser ministrado ao feto após o ano de 1998, utiliza-se a fórmula descrita por Giannina et al.[117] Anteriormente a esse período, tentava-se alcançar metade da volemia feto-placentária para a idade gestacional, desde que não houvesse a presença de bradicardia fetal, de acordo com Rodeck et al.[36]

V = VFP (alvo Ht – primeira amostra Ht)

Htc Sangue do doador

Sendo VFP (volume sanguíneo fetoplacentário) = 1,046 + (0,14 x peso fetal estimado por USG (em gramas), não ultrapassando 50% da volemia fetoplacentária.

Adaptado de Giannina et al., 1998[117]

O sangue utilizado é preparado com os seguintes critérios: (a) sangue fresco, ou seja, com estocagem de, no máximo, 48 horas para diminuir a chance de hipercapinia; (b) tipo O Rh negativo; (c) concentrado com hematócrito entre 65% e 75% para que infusão seja com o menor volume possível; e (d) irradiado ou "lavado" para destruição de leucócitos e menor ocorrência de reação enxerto-hospedeiro fetal.

Cálculo de intervalo para indicação de transfusões subsequentes

Utilizou-se cálculo de queda por dia da taxa de Htc e, também, foi valorizada a elevação do PVS-ACM (>1,5 MoM) para indicação do procedimento.

4.4 Método Estatístico

Inicialmente os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, quartis, mínimo, máximo e desvio padrão).

As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste de Qui-Quadrado, ou alternativamente em casos de amostras pequenas[1], o teste exato de Fisher. Em se verificando diferenças nas distribuições, foi utilizado o resíduo ajustado padronizado para identificar as

1 Mais de 20% das caselas de uma tabela de contingência com valores esperados inferiores a 5 casos.

diferenças locais – caselas com valores absolutos acima de 1,96 indicam evidências de associações (locais) entre as categorias relativas a essas caselas.

A comparação de médias entre dois grupos e mais de dois grupos foram realizadas utilizando-se o teste t de Student e Análise de Variâncias – ANOVA, respectivamente. Tanto o teste t de Student como a ANOVA apresentam como um dos pressupostos, a normalidade na distribuição dos dados. Em caso de violação desse pressuposto, foram empregados alternativamente os testes não-paramétricos de Mann-Whitney (comparação de duas médias) e de Kruskal-Wallis (comparação de mais de duas médias). Em se verificando diferenças de médias após o teste de Kruskal-Wallis, procedeu-se às comparações múltiplas de Dunn-Bonferroni para se manter o nível de significância global.

A associação linear entre duas variáveis foi avaliada via correlação de Spearman devido à ausência de normalidade na distribuição dos dados.

Para se avaliar o efeito da localização da placenta sobre o tempo de procedimento, tempo de sangramento, hidropisia e bradicardia. Foram empregados modelos com efeitos aleatórios[2] que incorporam o efeito de cada paciente na forma de efeito aleatório, acomodando uma possível dependência entre as observações de um mesmo paciente. Para o tempo de sangramento na forma de natureza numérica, empregou-se o modelo linear. Para a classificação do tempo de sangramento (de natureza categórica ordinal), ajustou-se um modelo logito ordenado. Já para a hidropisia e bradicardia, foram utilizados modelos logísticos. O modelo linear com efeitos aleatórios apresenta como pressuposto a normalidade na distribuição dos dados. Entretanto, Gelman e Hill[3] apontaram que a fuga da normalidade não acarreta viés nas estimativas. O logito ordenado corresponde ao análogo da regressão logística para respostas politômicas ordinais. Esse modelo apresenta como pressuposto a existência de chances proporcionais, também chamada de regressão paralela, o qual foi verificado via teste de Brant.

2 Skrondal, A. and Rabe-Hesketh, S. (2004). *Generalized Latent Variable Modeling: Multilevel, Longitudinal and Structural Equation Models*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC.
3 Gelman, A., Hill, J., 2007. Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models. Cambridge University Press, Cambridge

Para se avaliar os efeitos de hidropisia, tempo do procedimento, tempo de sangramento e bradicardia sobre o óbito (fetal, neonatal e fetal ou neonatal) foram utilizadas regressões logísticas univariadas e multivariadas. A adequacidade de ajuste do modelo multivariado foi avaliada via teste de Hosmer e Lemeshow. Nos modelos multivariados, foram consideradas como variáveis preditoras, aquelas significantes a 10% na análise univariada devido à baixa ocorrência de óbitos. Em seguida, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método *backward*). Além disso, a adequacidade de ajuste do modelo final foi avaliada via teste de Hosmer e Lemeshow.

A normalidade na distribuição dos dados foi verificada via teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%.

As análises foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico SPSS 20.04 e STATA 17[5].

4 IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp. (Análises descritivas, teste de Qui-Quadrado, Fisher, t de Student, McNemar e teste de Kolmogorov-Smirnov)
5 StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC. (Modelo linear com efeitos aleatórios).

5 RESULTADOS

5.1 Características da População

Analisamos 457 TIUs realizadas no período entre janeiro de 1991 e junho de 2021. Não encontramos os dados completos, relatados em nosso tópico “pacientes e método”, em 69 (15,0%) procedimentos, que, com isso, foram descartados de nossa casuística.

Foram analisados, portanto, os dados de 388 transfusões, em 169 fetos de gestantes aloimunizadas, cuja média das idades foi de 29,3 anos (DP =5,1 anos), sendo observada uma idade mínima de 17 anos e máxima de 44 anos, com número de gestações por paciente variando entre 1 e 11.

Tabela 1 – Características maternas e das transfusões

Características maternas (N=169)	
Idade (anos)	
Média ± DP	29,3 ± 5,1
Mediana (IIQ)	29,0 (26,0 a 32,5)
Nº de gravidezes, N(%)	
Primigesta	2 (1,2)
Multigesta (2 a 4 gravidezes)	112 (66,3)
Grande multigesta (≥ 5 gravidezes)	55 (32,5)
Transfusões, N(%)	
1	32 (18,9)
2	87 (51,5)
3	26 (15,4)
4	17 (10,1)
5	7 (4,1)
Hidropsias fetal no momento da primeira transfusão, N(%)	
Sim	60 (35,5)
Não	109 (64,5)
Óbito, N(%)	
Hidropsias fetal no momento da primeira transfusão	30/60 (50,0)
Sem hidropsias fetal no momento da primeira transfusão	6/109 (5,5%)
Transfusões (N=388)	
IG (semanas), N(%)	
19-23	24 (6,2)
24-27	100 (25,8)
28-32	219 (56,4)
33-35	45 (11,6)

...continuação

Características maternas (N=169)	
Tempo de procedimento (minutos)	
Média ± DP	14,3 ± 4,8
Mediana (IIQ)	13,0 (10,0 a 17,0)
Tempo Sangramento (segundos)	
Média ± DP	54,9 ± 56,5
Mediana (IIQ)	60,0 (0,0 a 100,0)
Tempo Sangram./seg. - classes	
Ausência de sangramento	174 (44,8)
≤ 120 segundos	163 (42,0)
> 120 segundos	51 (13,1)
Hidropsias, N(%)	
Não	265 (68,3)
Sim	123 (31,7)
Bradicardia, N(%)	
Não	372 (95,9)
Sim	16 (4,1)
Localização da placenta - 4 classes, N(%)	
Anterior	235 (60,6)
Posterior	21 (5,4)
Posterior com alça livre	66 (17,0)
Posterior com alça livre e uso de curare	66 (17,0)
Localização da placenta - 2 classes, N(%)	
Anterior	235 (60,6)
Posterior	153 (39,4)
Curarização[1]	
Inserção Placentária	30/51 (58,8)
Alça livre	36/101 (35,6)
Inserção abdominal	0/1 (0,0)

[1]Somente para placenta com localização posterior.

Conforme a tabela 1, observa-se que 66,3% das gestantes eram multigestas (2 a 4 gestações) e 51,5% realizaram duas transfusões.

Somente duas pacientes eram primigestas, ambas havendo sido sensibilizadas por transfusão incompatível.

Sobre as TIUS realizadas, a Tabela 1 demonstra que:

- Mais da metade dos procedimentos (56,4%) aconteceram com idade gestacional entre 28 a 32 semanas;

- Tempo médio de procedimento (mediana) em minutos foi de 13,0 minutos;
- Tempo médio de sangramento (mediana) em segundos foi de 60 segundos;
- Em apenas 13,5% dos procedimentos o tempo de sangramento foi superior a 120 segundos;
- 35,5% dos fetos apresentavam hidropisia na primeira transfusão e destes, 50% foram a óbito. Deve-se assinalar que a hidropisia fetal denota um estado de gravidade importante do estado de anemia fetal;
- Apenas 4,1% dos fetos apresentaram bradicardia (frequência cardíaca abaixo de 120bpm) nos 388 procedimentos;
- 60,6% dos procedimentos foram realizados em pacientes com placenta de localização anterior e 39,4% em placenta de localização posterior. Para alguns cálculos e análises, as placentas de localização posterior foram divididas em 3 classes: posterior, posterior com alça livre e posterior com alça livre e curare.

5.2 Transfusões Intrauterinas

5.2.1 Tempo do Procedimento (em minutos)

Tabela 2 – Medidas-resumo de tempo de procedimento (minutos) nas transfusões por localização da placenta

	Média ± DP	Mediana (IIQ)	N	p
Localização da placenta - 4 classes				<0,001[b]
Anterior[A]	12,0 ± 3,2	11,0 (10,0 a 13,0)	235	
Posterior[B]	17,6 ± 3,3	17,0 (15,0 a 20,0)	21	
Posterior em alça livre[B]	17,1 ± 4,6	17,0 (14,8 a 20,0)	66	
Posterior em alça livre e uso de curare[B]	18,2 ± 5,7	17,0 (15,8 a 20,3)	66	
Localização da placenta - 2 classes				<0,001[a]
Anterior	12,0 ± 3,2	11,0 (10,0 a 13,0)	235	
Posterior	17,7 ± 5,0	17,0 (15,0 a 20,0)	153	

p - nível descritivo do teste de Mann-Whitney ([a]) e de Kruskal-Wallis([b]).
(A) e (B) apresentam médias distintas segundo comparações múltiplas de Dunn-Bonferroni.

Conforme tabela 2, verificaram-se diferenças de médias de tempo do procedimento por localização da placenta – 4 classes (p<0,001) e 2 classes (p<0,001).

O tempo médio do procedimento foi de 12 minutos para os casos em que a inserção placentária era na parede uterina anterior, enquanto, para aqueles em que a inserção era posterior no local onde o cordão umbilical adentrava a placenta, nas situações de punção em alça livre e mesmo com a paralisação fetal, foram respectivamente 17,6, 17,1, e 18,2 minutos.

Desta forma, observou-se que a média de tempo de procedimento das transfusões com placenta localizada na porção anterior foi inferior ao das placentas posteriores (posterior, com alça livre e com alça livre e uso de curare), similares entre si.

A próxima tabela apresentada (Tabela 3) apresenta o resultado dos modelos lineares com efeitos aleatórios univariados para tempo de procedimento. Pode-se observar nessa tabela que a localização da placenta mostrou-se significante tanto na forma de 4 classes (p<0,001) como na de 2 classes (p<0,001).

Tabela 3 – Resultados dos modelos lineares com efeitos aleatórios univariados para tempo do procedimento (minutos)

	Coeficiente bruto (IC95%)	**p**
Localização da placenta - 4 classes (ref. = anterior)		<0,001
Posterior	5,30 (3,38 a 7,22)	<0,001
Posterior em alça livre	5,31 (4,11 a 6,51)	<0,001
Posterior em alça livre e uso de curare	5,56 (4,21 a 6,90)	<0,001
Localização da placenta - posterior (ref. = anterior)	5,40 (4,36 a 6,44)	<0,001

N=388 transfusões relativas a 169 pacientes.
IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

De acordo com a tabela 3, no modelo tendo a localização da placenta em 4 classes como variável preditora, as transfusões em placentas localizadas na região posterior, posterior em alça livre, posterior em alça livre e uso de curare têm

respectivamente, em média, 5,30 minutos, 5,31 minutos e 5,56 minutos a mais de tempo de procedimento do que as transfusões localizadas na região anterior da placenta.

Testes adicionais de comparações múltiplas, apontaram coeficientes similares entre localização posterior, posterior em alça e posterior em alça livre e uso de curare (p=0,938). Assim, observou-se que as transfusões das parturientes com placenta localizada na porção posterior têm tempo de procedimentos, em média, 5,40 minutos a mais do que daquelas com a placenta localizada na porção anterior.

5.2.2 Tempo de sangramento do local da punção do cordão umbilical (em segundos)

Tabela 4 – Medidas-resumo de tempo de sangramento nas transfusões por localização da placenta

	Média ± DP	Mediana (IIQ)	N	p
Localização da placenta - 4 classes				<0,001[b]
Anterior[A]	25,8 ± 43,8	0,0 (0,0 a 60,0)	235	
Posterior[B]	102,6 ± 37,9	110,0 (90,0 a 125,0)	21	
Posterior em alça livre[B]	98,8 ± 46,2	100,0 (90,0 a 125,0)	66	
Posterior em alça livre e uso de curare[B]	99,6 ± 41,4	101,0 (81,5 a 121,3)	66	
Localização da placenta - 2 classes				<0,001[a]
Anterior	25,8 ± 43,8	0,0 (0,0 a 60,0)	235	
Posterior	99,7 ± 42,8	100,0 (90,0 a 125,0)	153	

p - nível descritivo do teste de Mann-Whitney ([a]) e de Kruskal-Wallis([b]).
(A) e (B) apresentam médias distintas segundo comparações múltiplas de Dunn-Bonferroni.

Conforme tabela 4, verificaram-se diferenças de médias de tempo de sangramento nos procedimentos de TIU por localização da placenta – 4 classes (p<0,001) e 2 classes (p<0,001). Desta forma, observou-se que a média de tempo de sangramento nas TIUs com placenta localizada na porção anterior foi inferior a das posteriores (posterior, com alça livre e com alça livre e uso de curare), similares entre si.

Tabela 5 – Resultados dos modelos lineares com efeitos aleatórios univariados para tempo de sangramento

	Coeficiente bruto (IC95%)	p
Localização da placenta - 4 classes (ref. = anterior)		<0,001
Posterior	79,11 (58,10 a 100,11)	<0,001
Posterior em alça livre	71,64 (58,89 a 84,38)	<0,001
Posterior em alça livre e uso de curare	74,35 (60,63 a 88,08)	<0,001
Localização da placenta - posterior (ref. = anterior)	73,69 (63,43 a 83,94)	<0,001

N=388 transfusões relativas a 169 pacientes.
IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

De acordo com a tabela 5, a localização da placenta mostrou-se significante tanto na forma de 4 classes (p<0,001) como na de 2 classes (p<0,001) para o tempo de sangramento. Dessa forma, no modelo tendo a localização de placenta sido dividida em 4 classes como variável preditora, as transfusões em placentas localizadas na parede posterior, posterior em alça livre, posterior em alça livre e uso de curare têm respectivamente, em média, 79,11 segundos, 71,64 segundos e 74,35 segundos a mais de tempo sangramento do que as TIUs realizadas em fetos com placentas localizadas na parede anterior uterina. Testes adicionais de comparações múltiplas, apontaram coeficientes similares entre localização posterior, posterior com alça e posterior com alça livre e uso de curare (p=0,792). Assim, observou-se que as TIUs de fetos de pacientes com placenta localizada na parede posterior têm tempo de sangramento, em média, 73,69 segundos a mais do que naquelas com a placenta localizada na parede anterior.

Tabela 6 – Tempo de sangramento nas transfusões por localização da placenta

	Tempo de sangramento - classes			p
	Ausência de sangramento (N=174; 44,8%)	**≤ 120 segundos (N= 163; 42,0%)**	**> 120 segundos (N=51; 13,1%)**	
Localização da placenta - 4 classes, N(%)				<0,001[a]
Anterior	164 (69,8)	60 (25,5)	11 (4,7)	
Posterior	0 (0,0)	15 (71,4)	6 (28,6)	
Posterior em alça livre	5 (7,6)	43 (65,2)	18 (27,3)	
Posterior em alça livre e uso de curare	5 (7,6)	45 (68,2)	16 (24,2)	
Localização da placenta - 2 classes, N(%)				<0,001[a]
Anterior	164 (69,8)	60 (25,5)	11 (4,7)	
Posterior	10 (6,5)	103 (67,3)	40 (26,1)	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado([a]).

Conforme tabela 6, verificaram-se distribuições distintas de tempo de sangramento por localização da placenta em 4 classes (p<0,001) e 2 classes (p<0,001). Dessa forma, verificou-se que o grupo de transfusões nos fetos com localização da placenta na porção anterior apresentou porcentagem maior de ausência de sangramento (69,8% *versus* no máximo de 7,6%) comparativamente às do grupo com localização posterior, posterior em alça livre e posterior em alça livre e uso de curare.

Tabela 7 – Resultados dos modelos logitos ordenados com efeitos aleatórios univariados para tempo de sangramento - classes

	RC bruto (IC95%)	**p**
Localização da placenta - 4 classes (ref. = anterior)		<0,001
Posterior	42,75 (12,37 a 147,72)	<0,001
Posterior em alça livre	29,32 (12,56 a 68,45)	<0,001
Posterior em alça livre e uso de curare	30,01 (11,94 a 75,47)	<0,001
Localização da placenta - posterior (ref. = anterior)	31,19 (14,51 a 67,05)	<0,001

N=388 transfusões relativas a 169 pacientes.
RC- Razão de chances.
IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

A tabela 7 apresenta os resultados dos modelos logitos ordenados com efeitos aleatórios univariados para tempo de sangramento. Neste estudo, no modelo de regressão logito ordenado, os coeficientes exponenciados são interpretados na forma de razão de **chances de maior tempo de sangramento**. Nessa tabela, a localização da placenta mostrou-se significante tanto na forma de 4 classes (p<0,001) como na de 2 classes (p<0,001). Dessa forma, no modelo tendo a localização de placenta em 4 classes como variável preditora, a chance de maior tempo de sangramento nas transfusões ocorridas na inserção da região posterior do útero foi 42,75 vezes a daquelas localizadas na região anterior. Essas chances foram de respectivamente 29,32 e 30,01 vezes para as transfusões localizadas nas regiões posterior com alça livre e posterior com alça livre e uso de curare. Testes adicionais de comparações múltiplas, apontaram razão de chances similares entre localização posterior, posterior com alça e posterior com alça livre e uso de curare (p=0,810). Assim, observou-se que as TIUs realizadas em pacientes com placenta localizada na porção posterior têm 31,19 vezes de chance de maior tempo de sangramento do que daquelas com a placenta localizada na porção anterior.

5.2.3 Bradicardia

A tabela 8 demonstra a associação entre bradicardia fetal (considerada como frequência cardíaca fetal abaixo de 120 batimentos por minuto) e localização da placenta em 4 classes (p=0,030). Dessa forma, observou-se que a porcentagem de bradicardia fetal nas TIUs de pacientes com placenta localizada na parede uterina posterior foi 14,3% superior em relação aos procedimentos com placentas localizadas nas demais porções, no máximo 7,6%.

Tabela 8 – Bradicardia nas transfusões por localização da placenta, idade materna e gravidez

	Bradicardia		p
	Não (N=372; 95,9%)	**Sim (N=16; 4,1%)**	
Localização da placenta - 4 classes, N(%)			0,030[b]
Anterior	228 (97,0)	7 (3,0)	
Posterior	18 (85,7)	3 (14,3)	
Posterior em alça livre	61 (92,4)	5 (7,6)	
Posterior em alça livre e uso de curare	65 (98,5)	1 (1,5)	
Localização da placenta - 2 classes, N(%)			0,160[a]
Anterior	228 (97,0)	7 (3,0)	
Posterior	144 (94,1)	9 (5,9)	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado([a]) e Exato de Fisher([b]).

Na tabela 9 são demonstrados os resultados dos modelos logísticos com efeitos aleatórios univariados para bradicardia. Pode-se observar que apenas a placenta – posterior (localização em 4 classes) mostrou-se significante (p=0,021). Dessa forma, a chance de bradicardia em transfusões com placenta localizada na parede posterior uterina foi 5,43 vezes maior em relação àquelas com a placenta localizada na parede anterior.

Tabela 9 – Resultados dos modelos logísticos com efeitos aleatórios univariados para bradicardia nas transfusões

	RC bruto (IC95%)	p
Localização da placenta - 4 classes (ref. = anterior)		0,051
Posterior	5,43 (1,29 a 22,80)	0,021
Posterior com alça livre	2,67 (0,82 a 8,71)	0,103
Posterior com alça livre e uso de curare	0,50 (0,06 a 4,15)	0,522
Localização da placenta - posterior (ref. = anterior)	2,04 (0,74 a 5,59)	0,168

N=388 transfusões relativas a 169 pacientes.
RC- Razão de chances.
IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

5.2.4 Correlação das variáveis

Tabela 10 – Tempo médio do procedimento em minutos, tempo de sangramento do local da punção do cordão umbilical em segundos e presença de bradicardia nas 388 transfusões intrauterinas, em relação ao local da localização placentária

	Localização da placenta				Total	p
	Anterior (N=235; 60,6%)	**Posterior inserção (N=21; 5,4%)**	**Posterior em alça livre (N=66; 17,0%)**	**Posterior em alça livre e uso de curare (N=66; 17,0%)**		
Tempo proc/min, média ± DP	12,0 ± 3,2	17,6 ± 3,3	17,1 ± 4,6	18,2 ± 5,7	14,3 ± 4,8	<0,001[c]
Tempo sangram./seg, média ± DP	25,8 ± 43,8	102,6 ± 37,9	98,8 ± 46,2	99,6 ± 41,4	54,9 ± 56,5	
Tempo sangram./seg - classificação, N(%)						<0,001[a]
Ausência de sangramento	164 (69,8)	0 (0,0)	5 (7,6)	5 (7,6)	174 (44,8)	
≤ 120 segundos	60 (25,5)	15 (71,4)	43 (65,2)	45 (68,2)	163 (42,0)	
> 120 segundos	11 (4,7)	6 (28,6)	18 (27,3)	16 (24,2)	51 (13,1)	
Bradicardia, N(%)						0,027[b]
Não	228 (97,0)	18 (85,7)	61 (92,4)	65 (98,5)	372 (95,9)	
Sim	7 (3,0)	3 (14,3)	5 (7,6)	1 (1,5)	16 (4,1)	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado([a]), Exato de Fisher([b]) e de Kruskal-Wallis([c]).

A tabela 10 demonstra em uma mesma planilha a associação das principais intercorrências destacadas em nossa série, em relação a variável preditora da localização da placenta, dividida em 4 classes.

Observa-se a associação entre localização de placenta e tempo de procedimento (p<0,001), tempo de sangramento (p<0,001), tempo em sangramento em classes (p<0,001) e bradicardia (p=0,027).

5.3 Óbitos

Avaliamos a distribuição dos fetos por status, conforme demonstrado na Figura 1. Observou-se óbito fetal em 8,3% dos fetos e 13,0% de óbito neonatal.

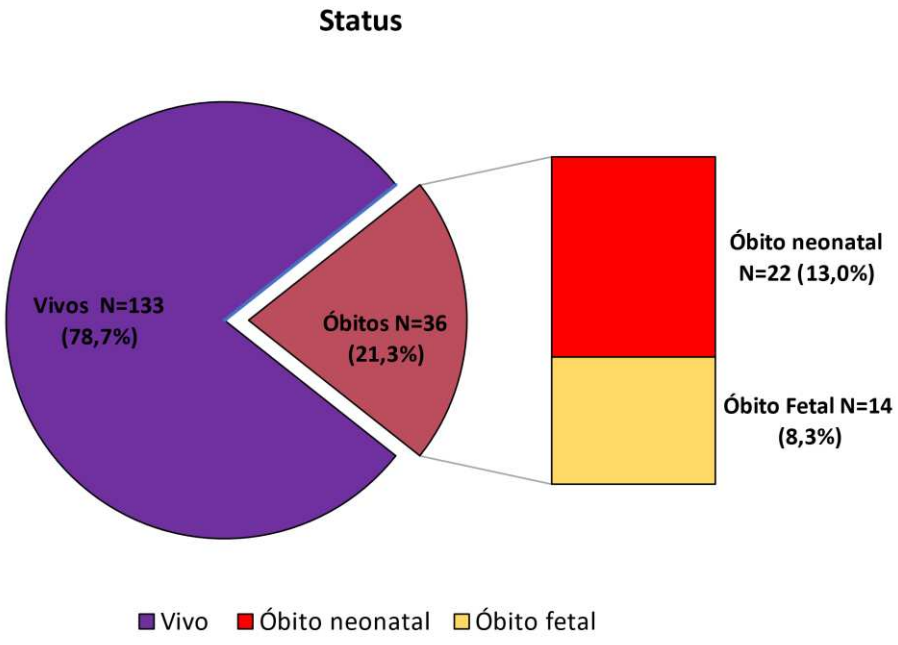


Figura 1 – Distribuição dos fetos por status.

5.3.1 Óbito Fetal

Tabela 11 – Características dos fetos por status – óbito fetal

	Óbito Fetal[1]		p
	Não (N=133; 90,5%)	Sim (N=14; 9,5%)	
Tempo Proc/min, Média ± DP	13,3 ± 5,1	18,2 ± 6,2	0,001[c]
Tempo Sangram./seg , Média ± DP	40,3 ± 52,3	100,7 ± 68,0	0,001[c]
Tempo Sangram./seg - classificação, N(%)			0,002[a]
Ausência de sangramento	77 (96,3)	3 (3,8)	
≤ 120 segundos	43 (89,6)	5 (10,4)	
> 120 segundos	13 (68,4)	6 (31,6)	
Bradicardia, N(%)			<0,001[a]
Não	131 (93,6)	9 (6,4)	
Sim	2 (28,6)	5 (71,4)	
Hidropsia, N(%)			<0,001[a]
Não	121 (99,2)	1 (0,8)	
Sim	12 (48,0)	13 (52,0)	
Localização da placenta, N(%)			0,103[a]
Anterior	90 (93,8)	6 (6,3)	
Posterior	4 (80,0)	1 (20,0)	
Posterior com alça livre	16 (80,0)	4 (20,0)	
Posterior com alça livre e uso de curare	23 (88,5)	3 (11,5)	
Localização da placenta, N(%)			0,079[a]
Anterior	90 (93,8)	6 (6,3)	
Posterior	43 (84,3)	8 (15,7)	

p - nível descritivo do teste de Exato de Fisher([a]), t de Student([b]) e de Mann-Whitney([c]).
[1]Exclusive os óbitos neonatais.

Conforme tabela 11, observaram-se associações entre status – óbito fetal e tempos de procedimento (p=0,001) e de sangramento (p=0,001), classes de tempo de sangramento (p=0,002), bradicardia (p<0,001) e hidropisia (p<0,001).

Dessa forma, verifica-se que os tempos de procedimento e sangramento foram maiores nos grupos com óbito fetal.

Nota-se ainda, porcentagens menores de óbitos fetais nos grupos com ausência de sangramento (3,8%), sem bradicardia (6,4% *versus* 71,4%) e sem hidropisia (0,8% *versus* 52,0%). Em contrapartida, observaram-se porcentagens maiores de óbitos fetais no grupo com tempo de sangramento superior a 120 segundos (31,6%).

Para as variáveis preditoras com mais de uma forma, foi considerado no modelo multivariado inicial, aquela na forma que apresentou maior significância estatística no modelo univariado.

Tabela 12 – Resultados da regressão logística para óbito fetal. N=147

	Modelo Univariado		Multivariado inicial		Multivariado final	
	OR bruto (IC95%)	**p**	**OR ajustado (IC95%)**	**p**	**OR ajustado (IC95%)**	**p**
Hidropsia (ref.= Não)	131,08 (15,75 - 1.090,64)	<0,001	98,47 (10,13 - 956,83)	<0,001	131,08 (15,75 - 1.090,64)	<0,001
Tempo Proc/min	1,12 (1,02 - 1,23)	0,013	0,99 (0,88 - 1,11)	0,903	-	-
Tempo Sangram./seg	1,02 (1,01 - 1,03)	0,001	1,00 (0,98 - 1,02)	0,858	-	-
Tempo Sangram./seg - classificação (ref.= Ausência de sangramento)		0,005		-		-
≤ 120 segundos	2,98 (0,68 - 13,10)	0,147	-	-	-	-
> 120 segundos	11,85 (2,63 - 53,38)	0,001	-	-	-	-
Bradicardia (ref. Não)	36,39 (6,18 - 214,38)	<0,001	5,60 (0,43 - 72,77)	0,188	-	-
Localização da placenta (ref.= Anterior)		0,249		-		-
Posterior	3,75 (0,36 - 39,01)	0,269	-	-	-	-
Posterior com alça livre	3,75 (0,95 - 14,79)	0,059	-	-	-	-
Posterior com alça livre e uso de curare	1,96 (0,45 - 8,42)	0,367	-	-	-	-
Localização da placenta - posterior (ref. = anterior)	2,79 (0,91 - 8,55)	0,072	2,89 (0,24 - 34,68)	0,404	-	-

[1]Exclusive óbitos neonatais.
(-) ausência de precisão.
Teste de Hosmer e Lemeshow do modelo inicial (p=0,495).

Conforme tabela 12, foram considerados no modelo multivariado inicial, a hidropisia, tempo de procedimento e de sangramento (na forma numérica), bradicardia e localização da placenta – 2 classes (significantes a 10% nos modelos univariados). Permaneceu significante no modelo final apenas a hidropisia (p<0,001). Dessa forma, a chance de óbito fetal em casos com hidropisia é 131,1 vezes maior do que dos casos sem essa condição.

5.3.2 Óbito Neonatal

Tabela 13 – Características dos fetos por status – óbito neonatal

	Óbito Neonatal[1]		p
	Não (N=133; 85,8%)	Sim (N=22; 14,2%)	
Tempo Proc/min, Média ± DP	13,3 ± 5,1	16,7 ± 5,8	0,004[d]
Tempo Sangram./seg , Média ± DP	40,3 ± 52,3	102,8 ± 70,3	<0,001[d]
Tempo Sangram./seg - classificação, N(%)			<0,001[a]
Ausência de sangramento	77 (92,8)	6 (7,2)	
≤ 120 segundos	43 (89,6)	5 (10,4)	
> 120 segundos	13 (54,2)	11 (45,8)	
Bradicardia, N(%)			<0,001[b]
Não	131 (90,3)	14 (9,7)	
Sim	2 (20,0)	8 (80,0)	
Hidropsia, N(%)			<0,001[b]
Não	121 (95,3)	6 (4,7)	
Sim	12 (42,9)	16 (57,1)	
Localização da placenta, N(%)			0,004[b]
Anterior	90 (90,9)	9 (9,1)	
Posterior	4 (57,1)	3 (42,9)	
Posterior com alça livre	16 (66,7)	8 (33,3)	
Posterior com alça livre e uso de curare	23 (92,0)	2 (8,0)	
Localização da placenta, N(%)			0,016[a]
Anterior	90 (90,9)	9 (9,1)	
Posterior	43 (76,8)	13 (23,2)	

p - nível descritivo do teste de Exato de Fisher([a]), t de Student([b]) e de Mann-Whitney([c]).
[1]Exclusive os óbitos fetais.

Conforme tabela 13, observaram-se associações entre status – óbito neonatal e tempos de procedimentos (p=0,004) e de sangramento (p<0,001), classes de tempo de sangramento (p<0,001) e bradicardia (p<0,001), hidropisia (p<0,001) e localização da placenta em 4 classes (p=0,004) e 2 classes (p=0,016). Dessa forma, verificou-se que os tempos de procedimento e sangramento foram maiores nos grupos com óbito neonatal. Nota-se ainda, porcentagens menores de óbitos neonatais nos grupos com ausência de sangramento (7,2%), sem braquicardia (9,7% *versus* 80,0%), sem hidropisia (4,7% *versus* 57,1%) e localização anterior da placenta (9,1% *versus* pelo menos 33,3%). Em

contrapartida, observaram-se porcentagens maiores de óbitos neonatais no grupo com tempo de sangramento superior a 120 segundos (45,8%).

Para as variáveis preditoras com mais de uma forma, foi considerado no modelo multivariado inicial, aquela na forma que apresentou maior significância estatística no modelo univariado.

Conforme a tabela 14, foram considerados no modelo multivariado inicial, a hidropisia, tempo de procedimento, de sangramento (na forma numérica), bradicardia e localização da placenta em 4 classes (significantes a 10% nos modelos univariados). Permaneceu significante no modelo final, a hidropisia ($p<0,001$) e bradicardia ($p=0,010$). Dessa forma, a chance de óbito neonatal em casos com hidropisia é 17,6 vezes maior do que dos casos sem essa condição, pela bradicardia. Nota-se ainda que a chance de óbito neonatal em casos com bradicardia é 12,9 vezes maior do que dos casos sem essa condição.

Tabela 14 – Resultados da regressão logística para óbito neonatal

	Modelo Univariado		Multivariado inicial		Multivariado final	
	OR bruto (IC95%)	**p**	**OR ajustado (IC95%)**	**p**	**OR ajustado (IC95%)**	**p**
Hidropsia (ref.= Não)	26,89 (8,86 - 81,59)	<0,001	19,46 (5,13 - 73,86)	<0,001	17,57 (5,41 - 57,12)	<0,001
Tempo Proc/min	1,10 (1,02 - 1,19)	0,020	1,02 (0,92 - 1,13)	0,657	-	-
Tempo Sangram./seg	1,02 (1,01 - 1,03)	<0,001	1,00 (0,99 - 1,02)	0,701	-	-
Tempo Sangram./seg - classificação (ref.= Ausência de sangramento)		<0,001		-		-
≤ 120 segundos	1,49 (0,43 - 5,18)	0,528	-	-	-	-
> 120 segundos	10,86 (3,42 - 34,48)	<0,001	-	-	-	-
Bradicardia (ref. Não)	37,43 (7,23 - 193,84)	<0,001	5,75 (0,41 - 79,82)	0,193	12,94 (1,83 - 91,35)	0,010
Localização da placenta (ref.= Anterior)		0,005		0,246		-
Posterior	7,50 (1,45 - 38,91)	0,016	4,19 (0,28 - 63,67)	0,302	-	-
Posterior com alça livre	5,00 (1,68 - 14,88)	0,004	3,77 (0,52 - 27,13)	0,188	-	-
Posterior com alça livre e uso de curare	0,87 (0,18 - 4,30)	0,864	0,59 (0,05 - 7,70)	0,690	-	-
Localização da placenta - posterior (ref. = anterior)	3,02 (1,20 - 7,62)	0,019	-	-	-	-
Número de gravidezes	1,17 (0,94 - 1,47)	0,166	-	-	-	-

N=155. [1]Exclusive óbitos fetais.
(-) ausência de precisão.
Teste de Hosmer e Lemeshow do modelo inicial (p=1,000) e modelo final (p=0,728).

5.3.3 Óbito Fetal e Neonatal

As tabelas a seguir demonstram, através dos mesmos métodos estatísticos, quais variáveis estariam mais associadas aos óbitos de forma global (fetal e neonatal) relacionados aos procedimentos de TIUs.

Tabela 15 – Características dos fetos por status – óbito (fetal e neonatal)

	Óbito		
	Não (N=133; 78,7%)	**Sim (N=36; 21,3%)**	**p**
Tempo Proc/min, Média ± DP	13,5 ± 5,3	16,7 ± 5,7	0,001[d]
Tempo Sangram./seg , Média ± DP	40,0 ± 51,2	103,0 ± 70,6	<0,001[d]
Tempo Sangram./seg - classificação, N(%)			<0,001[a]
Ausência de sangramento	77 (89,5)	9 (10,5)	
≤ 120 segundos	43 (81,1)	10 (18,9)	
> 120 segundos	13 (43,3)	17 (56,7)	
Bradicardia, N(%)			<0,001[b]
Não	132 (85,7)	22 (14,3)	
Sim	1 (6,7)	14 (93,3)	
Hidropsia, N(%)			<0,001[a]
Não	123 (96,1)	5 (3,9)	
Sim	10 (24,4)	31 (75,6)	
Localização da placenta, N(%)			0,019[a]
Anterior	90 (85,7)	15 (14,3)	
Posterior	5 (62,5)	3 (37,5)	
Posterior com alça livre	17 (60,7)	11 (39,3)	
Posterior com alça livre e uso de curare	21 (75,0)	7 (25,0)	
Localização da placenta, N(%)			0,004[a]
Anterior	90 (85,7)	15 (14,3)	
Posterior	43 (67,2)	21 (32,8)	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado([a]), Exato de Fisher([b]), t de Student([c]) e de Mann-Whitney([d]).

Conforme tabela 15, observaram-se associações óbito e tempos de procedimentos (p=0,001) e de sangramento (p<0,001), classes de tempo de sangramento (p<0,001), bradicardia (p<0,001), hidropisia (p<0,001) e localização da placenta – 4 classes (p=0,019) e 2 classes (p-0,004). Dessa forma, verificou-se que os tempos de procedimento e sangramento foram maiores nos grupos com óbito.

Nota-se ainda, porcentagens menores de óbitos nos grupos com ausência de sangramento (10,5%), sem bradicardia (14,3% *versus* 93,3%), sem hidropisia (3,9% *versus* 75,6%) e com localização anterior na placenta (14,3%).

Em contrapartida, observaram-se porcentagens maiores de óbitos no grupo com tempo de sangramento superior a 120 segundos (56,7%) e com localização posterior com alça livre na placenta (39,3%) e de forma global na localização posterior (32,8%).

Conforme tabela 16, foram considerados no modelo multivariado inicial, a hidropisia, tempo de procedimento e de sangramento (na forma numérica), braquicardia e localização da placenta – 2 classes (significantes a 10% nos modelos univariados). Permaneceram significantes no modelo final, a hidropisia ($p<0,001$), a bradicardia ($p=0,001$) e localização da placenta ($p=0,038$).

Dessa forma, a chance de óbito em casos com hidropisia é 97,57 vezes maior do que dos casos sem essa condição, ajustada pela bradicardia e localização da placenta. Nota-se ainda que a chance de óbito em casos com bradicardia é 97,99 vezes maior do que dos casos sem essa condição. Adicionalmente, observou-se que a chance de óbito em fetos com placenta localizada na parede uterina posterior é 78% maior que a dos fetos com placenta localizada na parede uterina anterior.

Tabela 16 – Resultados da regressão logística para óbito

	Modelo Univariado		Multivariado inicial		Multivariado final	
	OR bruto (IC95%)	**p**	**OR ajustado (IC95%)**	**p**	**OR ajustado (IC95%)**	**p**
Hidropsia (ref.= Não)	76,26 (24,30 - 239,28)	<0,001	175,92 (28,07 - 1.102,57)	<0,001	97,57 (21,93 - 434,06)	<0,001
Tempo Proc/min	1,10 (1,03 - 1,18)	0,005	0,92 (0,82 - 1,03)	0,163	-	-
Tempo Sangram./seg	1,02 (1,01 - 1,02)	<0,001	1,00 (0,98 - 1,01)	0,663	-	-
Tempo Sangram./seg - classificação (ref.= Ausência de sangramento)		<0,001		-		-
≤ 120 segundos	1,99 (0,75 - 5,27)	0,167	-	-	-	-
> 120 segundos	11,19 (4,12 - 30,38)	<0,001	-	-	-	-
Bradicardia (ref. Não)	84,00 (10,51 - 671,27)	<0,001	382,85 (7,52 - 19.501,04)	0,003	97,99 (6,84 - 1.403,45)	0,001
Localização da placenta (ref.= Anterior)		0,025		-		-
Posterior	3,60 (0,78 - 16,66)	0,101	-	-	-	-
Posterior com alça livre	3,88 (1,52 - 9,89)	0,004	-	-	-	-
Posterior com alça livre e uso de curare	2,00 (0,72 - 5,52)	0,181	-	-	-	-
Localização da placenta - posterior (ref. = anterior)	2,93 (1,38 - 6,24)	0,005	2,70 (1,14 - 6,38)	0,024	1,78 (1,03 - 3,06)	0,038
Número de gravidezes	1,10 (0,91 - 1,33)	0,343	-	-	-	-

N=169.
Teste de Hosmer e Lemeshow do modelo inicial (p=0,818) e modelo final (p=0,911).

6 DISCUSSÃO

Como não encontramos na literatura trabalhos publicados que associem de forma direta a localização da placenta como fator de risco relevante nos procedimentos de transfusão intrauterina, buscamos através de nossa Pesquisa avaliar as principais complicações do procedimento para, em seguida, comparar as intercorrências do procedimento frente ao sítio de implantação placentário.

A introdução da imunoprofilaxia anti-D desde 1968 foi um grande avanço na área da saúde da mulher, fazendo com que a hidropisia fetal imune deixasse de ser a principal causa das hidropisias. É sabido que o único anticorpo para o qual existe a gamaglobulina é o anti-RhD. Embora estejamos vivendo a era da significativa redução das aloimunizações, a TIU continua e continuará sendo necessária.

Não obstante seja um procedimento seguro em mãos experientes, sabe-se da importância do treinamento de profissionais habilitados e também do estudo sobre a técnica, através de revisão de trabalhos com relatos da experiência e da expertise dos centros de referência em qualquer parte do mundo, uma vez que permitem o melhor conhecimento de riscos, sendo esse o objetivo desta nossa Pesquisa.

Quando iniciei o projeto de defender uma tese de mestrado na UNIFESP – Escola Paulista de Medicina e me apresentei ao Prof. Dr. David Pares no Departamento de Obstetrícia, já sabia de sua importância e do seu legado na história da Medicina Fetal Brasileira, pois já havia lido algumas de suas publicações e trabalhos acadêmicos. Manifestei imediatamente interesse em realizar minha pesquisa no tema proposto por ele, para analisar os resultados e os dados de prontuários das pacientes do ambulatório no setor de atendimento à gestante aloimunizada da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP. No Projeto da Pesquisa, definimos que seria feito um estudo retrospectivo dos prontuários das pacientes cujos fetos foram submetidos a TIUs aqui na Escola, entre janeiro de 1991 e junho de 2021.

Certamente, eu estava diante da oportunidade de estudar e contar uma parte da história de um dos procedimentos de maior sucesso da medicina fetal e também de uma parte da história da Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina. Todos os procedimentos que seriam analisados foram realizados pelo próprio Professor

David Pares, meu orientador e, a partir deste meu trabalho de pesquisa, enxerguei que o seu legado na Escola mistura-se à sua própria história de vida, nesses 30 anos dedicados ao ensino médico.

Um tema pouco mencionado de forma direta e específica na literatura atual que consultamos e que, por esse motivo, foi escolhido como nosso objetivo nessa Pesquisa.

Avaliando a bibliografia pertinente, sabe-se que os maiores trabalhos publicados na área pertencem ao grupo holandês de Zwiers e van Kamp. Em cada nova série de estudos desse grupo, publicados desde 2004 [84], fica evidente o enfoque dado à importância do treinamento e habilidade da equipe e também à identificação dos fatores de risco, que são apontados como fatores diretamente relacionados à melhora dos índices de sobrevida perinatal e na diminuição das taxas de perdas. A importância dessa identificação dos fatores de risco foi muito valorizada no trabalho que o grupo publicou em 2017 [106], com análise de uma grande casuística de 589 fetos, com 1.678 procedimentos.

Já em 2018, no último grande trabalho de coorte retrospectivo publicado pelo mesmo grupo [107], foi realizado um estudo analisando a experiência acumulada em 30 anos, alicerçada em uma casuística robusta de 1.852 TIUs com o objetivo de explicar a queda do número de hidropisias aloimunes graves em fetos e que foi atribuída, provavelmente, como sendo resultado da introdução da triagem precoce de rotina de aloanticorpos no pré-natal, ao estabelecimento de diretrizes e protocolos e também ao compartilhamento de experiências e resultados dos centros de referência para terapia fetal.

A partir dessa linha de raciocínio e seguindo o que tem sido delineado nos últimos trabalhos publicados em todas as partes do mundo, constatamos que relatar e analisar a casuística do programa de TIU da EPM que acumulou um total de 457 procedimentos em 30 anos, seria importante e de grande valia, pois representa um número de casos relevantes, tendo como panorama a realidade do nosso País e com a proposta de abordar em especial a correlação do sítio de implantação placentário frente às principais intercorrências da transfusão intrauterina pela aloimunização ao fator RH.

No início da nossa Pesquisa, foram analisadas 457 TIUs realizadas no período entre janeiro de 1991 e junho de 2021. Houve a necessidade de descartar da casuística 69 casos por não cumprirem os requisitos da metodologia apontada no tópico “Pacientes e Método” do nosso Projeto.

Foram analisados, portanto, os dados de 388 transfusões, em 169 fetos de gestantes aloimunizadas, cuja média das idades foi de 29,3 anos (DP =5,1 anos), sendo observada uma idade mínima de 17 anos e máxima de 44 anos, com número de gestações por paciente variando entre 1 e 11.

Sobre as TIUS realizadas, nossa análise demonstrou que:

- Mais da metade dos procedimentos (56,4%) aconteceram com idade gestacional entre 28 a 32 semanas;
- Tempo médio de procedimento (mediana) em minutos foi de 13,0 minutos;
- Tempo médio de sangramento (mediana) em segundos foi de 60 segundos;
- Em apenas 13,5% dos procedimentos o tempo de sangramento foi superior a 120 segundos;
- 35,5% dos fetos apresentavam hidropisia na primeira transfusão e destes, 50% foram a óbito. Deve-se assinalar que a hidropisia fetal denota um estado de gravidade importante do estado de anemia fetal;
- Apenas 4,1% dos fetos apresentaram bradicardia (frequência cardíaca abaixo de 120bpm) nos 388 procedimentos;
- 60,6% dos procedimentos foram realizados em pacientes com placenta de localização anterior e 39,4% em placenta de localização posterior. Para alguns cálculos e análises, as placentas de localização posterior foram divididas em 3 classes: posterior, posterior com alça livre e posterior com alça livre e curare.

Analisando se a localização da placenta apresentaria associação com eventos adversos nas TIUs e iniciando com a análise univariada e regressão linear em relação ao tempo de realização do procedimento e o tempo de sangramento, demonstrou-se o seguinte:

Houve diferenças de médias do tempo de procedimento das TIUs por localização da placenta, sendo calculado em 12 minutos para os casos em que a

inserção placentária era na parede uterina anterior. Nos casos em que a inserção era posterior no local onde o cordão umbilical adentrava a placenta e nas situações de punção em alça livre e mesmo com a paralisação fetal, os tempos de procedimento em média foram respectivamente 17,6, 17,1, e 18,2 minutos.

Desta forma, observou-se que a média do tempo de realização procedimento da TIU na placenta posterior é 5,40 minutos maior em relação ao tempo de procedimento na placenta anterior.

Em relação ao tempo de sangramento, comparações múltiplas no modelo univariado apontaram coeficientes similares entre localização posterior, posterior com alça e posterior com alça livre e uso de curare. Assim, observou-se que as TIUs de fetos de pacientes com placenta localizada na parede posterior têm tempo de sangramento, em média, 73,69 segundos a mais do que naquelas com a placenta localizada na parede anterior.

Através do modelo de regressão constatou-se que as transfusões dos fetos com placenta localizada na porção posterior têm 31,19 vezes de chance de maior tempo de sangramento em relação àqueles com a placenta localizada na porção anterior.

Também foi analisada a associação entre bradicardia fetal (considerada quando frequência cardíaca fetal abaixo de 120 batimentos por minuto) e localização da placenta em 4 classes, sendo observado que a porcentagem de bradicardia fetal nas TIUs de pacientes com placenta localizada na parede uterina posterior foi 14,3% superior em relação aos procedimentos com placentas localizadas nas demais porções, no máximo 7,6%.

Ainda observou-se, através da regressão logística univariada, que a chance de bradicardia aumenta 5,43 vezes nas TIUs realizadas em fetos com placenta localizada na parede posterior em relação àqueles com placenta anterior.

Como relatado na tabela 10,observa-se a associação entre localização de placenta e tempo de procedimento ($p<0,001$), tempo de sangramento ($p<0,001$), tempo em sangramento em classes ($p<0,001$) e bradicardia ($p=0,027$). Fica clara a seguinte análise em relação a cada classe da localização placentária em relação ao procedimento de TIU:

- Placenta anterior: médias de tempo de procedimento e tempo de sangramento menores em relação às placentas com demais localizações;
- Placenta posterior: 0% de ausência de sangramento comparativamente às placentas nas demais localizações e maior porcentagem de bradicardia (14,3% versus 7,6% no máximo);
- Placenta posterior com alça livre com e sem curare: segunda maior % de ausência de sangramentos (7,6%).

Em relação aos óbitos fetais, a análise da tabela 12 demonstra associação entre o status – óbito fetal e tempos de procedimento, tempo de sangramento, bradicardia e hidropisia.

Dessa forma, verifica-se que os tempos de procedimento e sangramento foram maiores nos grupos com óbito fetal. Nota-se ainda, porcentagens menores de óbitos fetais nos grupos com ausência de sangramento (3,8%), sem bradicardia (6,4% *versus* 71,4%) e sem hidropisia (0,8% *versus* 52,0%). Em contrapartida, observaram-se porcentagens maiores de óbitos fetais no grupo com tempo de sangramento superior a 120 segundos (31,6%).

Ao considerarmos o modelo multivariado inicial, a hidropisia, tempo de procedimento e de sangramento (na forma numérica), bradicardia e localização da placenta – 2 classes, permaneceu significante no modelo final apenas a hidropisia ($p<0,001$). Dessa forma, a chance de óbito fetal em casos com hidropisia é 131,1 vezes maior do que dos casos sem essa condição.

Utilizando-se a mesma metodologia na análise da ocorrência dos óbitos neonatais, como mostram as Tabelas de números 14 e 15, inicialmente, a análise univariada mostrou associação em relação ao tempo do procedimento, ao tempo de sangramento superior a 120 segundos, à bradicardia e hidropisia com $p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$ e $p<0,001$, respectivamente. Entretanto, ao ser realizada a análise de forma multivariada, apenas a hidropisia e a bradicardia mantiveram-se significantes com $p<0,001$ e $p=0,010$, respectivamente, sendo os dados apurados equivalentes ao aumento de 17,6 vezes a chance de óbito neonatal, quando o feto apresenta hidropisia na primeira TIU, e de 12,9 vezes mais chance na presença da bradicardia.

Finalizando, a análise da ocorrência total de óbitos (fetal e neonatal), que chamaremos de óbito global, utilizando a mesma metodologia estatística e as mesmas variáveis demonstrou resultados semelhantes, permanecendo significantes no modelo final a hidropisia (p<0,01), a bradicardia (p=0,001) e localização da placenta (p=0,038). Restando final que a chance de óbito para os procedimentos em fetos com bradicardia é 97,77 vezes maior do que em casos sem essa condição. Adicionalmente, foi demonstrado também que a chance de óbito para os fetos com placenta localizada na parede uterina posterior é 78% maior em relação àqueles fetos que realizam a TIU em placenta localizada na parede uterina anterior.

A interpretação de todos os dados apontados em nossa série, à luz da metodologia estatística empregada, permite que possamos inferir que há correlação do sítio placentário com as principais intercorrências da TIU. Em nosso estudo, as variáveis da localização placentária relacionadas a cada um dos desfechos adversos que consideramos separadamente, através de análise univariada e multivariada, demonstraram de forma inequívoca que a localização placentária é um fator de risco relevante e está implicado nas complicações advindas da TIU. Nas placentas localizadas na parede posterior, a punção do cordão umbilical é transamniótica, portanto, com maior frequência em alça livre, sendo esta condição mais associada ao aumento do tempo do procedimento, aumento do tempo de sangramento e presença de bradicardia fetal. Consequentemente, há maior chance de óbito do produto conceptual. Zwiers et al.[106] em seu trabalho publicado em 2017 e que já citei no início dessa discussão, relata na sua grande série com casuística de1.678 procedimentos, que a punção transamniótica em alça livre foi considerada como fator de risco adverso do procedimento, juntamente com a experiência do operador.

Em relação à hidropisia fetal, em nosso trabalho, a regressão logística na análise multivariada demonstrou ser essa condição fator de gravidade relevante, aumentando a chance de óbito em 97,57 vezes em relação aos casos sem essa condição, ajustado pela bradicardia e localização da placenta.

7 CONCLUSÕES

Na avaliação da correlação do sítio de implantação placentário frente às principais intercorrências em 388 transfusões intrauterinas pela aloimunização ao fator RH pudemos concluir:

As principais intercorrências foram:

- Sangramento do local da punção do cordão umbilical: 13,1% dos casos
- Óbito fetal: 8,3% dos casos
- Bradicardia fetal: 4,1% dos casos

A média do tempo de realização procedimento da TIU na placenta posterior foi 5,40 minutos maior em relação ao tempo de procedimento na placenta anterior.

O tempo de sangramento do local da punção do cordão umbilical nos procedimentos realizados nos fetos com placenta localizada na parede posterior foi em média, 73,69 segundos maior do que naquelas com a placenta localizada na parede anterior.

O óbito fetal foi 78% maior nos casos que a inserção placentária era posterior em relação aos fetos com placenta localizada na parede anterior.

A chance de bradicardia em transfusões com placenta localizada na parede posterior uterina foi 5,43 vezes maior em relação àquelas com a placenta localizada na parede anterior.

8 REFERÊNCIAS

1 Orth J. Ueber das Vorkommen von Bilirubnikrystallen bei neugeborenen Kindern. Virchows Arch Path Anat. 1875;62:447.

2 Ballantyne J. The Diseases and Deformities of the Foetus. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1892.

3 Rautmann H. Über blutbildung bei tötaler all gemeiner wassersucht. Beitr Path Anat. 1912;54:332.

4 Diamond L, Blackfan K, Baty J. Erithrobalstosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. J Pediatr. 1932;1:269.

5 Darrow R. Icterus gravis (erythroblastosis) neonatorum: examination of etiologic considerations. Arch Patol. 1938;25:378.

6 Levine P, Stetson R. Unusual case of intragroup agglutination. JAMA J Am Med Assoc. 1939;113:126.

7 Landsteiner K, Wiener A. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. Proc Soc Exp Biol Med. 1940;43:223.

8 Coombs R, Mourant A, Race R. Detection of weak and “incomplete” Rh agglutinins: A new test. Lancet. 1945;2:15.

9 Pares D, Nardozza L. Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR. Atualização Terapêutica Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. 20ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2011. p. 961.

10 Nardozza L, Pares D. Aloimunização pelo fator RH. In: AF Moron - Medicina Fetal na Prática Obstétrica. São Paulo: Livraria e Editora Santos; 2003. p. 223-6.

11 Hart A. Familial icterus gravis of the newborn and its treatment. Can Med Assoc J. 1925;15(1008).

12 Wallerstein H. Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. Science (80-). 1946;103:583-4.

13 Bowman J. Hemolitic disease of newborn. C J. 1974;111:381-2.

14 Bevis D. The composition of liquor amnii in haemolytic disease of the newborn. J Obstet Gynaecol (Lahore). 1953;63:68.

15 Bevis D. Blood pigments in the haemolytic disease of the newbor. J Obstet Gynaecol (Lahore). 1956;63:65.

16 Liley A. Liquor amnii analysis in the management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. Am J Obs Gynecol. 1961;82:1359.

17 Mellone O. Gravidez de alto risco e iso-imunização materna pelo fator Rh. Mat Inf. 1972;33:89-100.

18 Liley A. Intrauterine transfusion of the foetus in haemolytic disease. BMJ. 1963;2:1107-9.

19 Liley A. The development of the idea of fetal transfusion. Am J Obs Gynecol. 1971;111:302-4.

20 Finn R, Clarke C, Donohoe W, McConnell R, Sheppard P, Lehane D, et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. Br Med J. 1961;1:1486-90.

21 Freda V, Gorman J, Pollack W. Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with an anti-Rh gamma2-globulin antibody preparation. Transfusion. 1964;4:26-32.

22 Bowman J. The management of Rh isoimmunization. Obstet Gynecol. 1978;52:1-16.

23 Urbaniak S. Rh(D) haemolytic disease of the newborn: the changing scene. Br Med J. 1985;291(6487):4-6.

24 Mathias L, Nestarez J, Cury M, Mathias A. Plasmaferese em obstetrícia. J Bras Ginec. 1984;94:157-9.

25 JT Q. Rh and Other Blood Group Immunizations. In: Management of High-Risk Pregnancy. 3rd ed. New York: Black-well Scientific Publications; 1994. p. 419-32.

26 Visser G. Antepartum sinusoidal and decelerative heart rate patterns in Rh disease. Am J Obs Gynecol. 1982;143:533-4.

27 Lima M, Cabral A, Correa M. Padrão cardiotocográfico em relação à hemoglobina do cordão, de pacientes isoimunizadas pelo fator Rh. J Bras Ginec. 1990;100:21-3.

28 Nicolaides K, Sadovsky C, Visser G. Heart rate patterns in normoxemic, anemie and hipoxemic second trimester fetuses. Am J Obs Gynecol. 1989;160:1034-7.

29 Nicolaides K, Fontanarosa M, Gabbe S, Ro-Deck C. Failure of ultrasonographie parameters to predict, the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. Am J Obs Gynecol. 1988;158:920-6.

30 Harman C. Specialized application of obstetric ultrasound. Management of the alloimmunied pregnancy. Semin Perínatal. 1985;9:184.

31 Benacerraf B, Frigoletto F. Sonographie sign for the detection of early fetal ascites in the management of severe isoimuni disease without intrauterine transfusion. Am J Obs Gynecol. 1985;152:1039-41.

32 Vintzileos A, Campbell W, Nochimson D. Fetal liver ultrasound measurements in isoimmunized pregnancies. Obstet Gynecol. 1986;68(2):162-7.

33 Rezende Filho J, CHaves Neto H. Aspectos atuais da doença hemolítica perinatal. GO Atual. 1992;2:61-74.

34 De Vore G, Acherman R, Cabal L, et al. Hypoalbuminemia: the etiology of antenatally diagnosed pericardeal effusion in Rhesus hemolytic anemia. Am J Obs Gynecol. 1982;142:1056-7.

35 Rodeck C, Campbell S. Umbilical cord insertion as source of pure fetal blood for prenatal diagnosis. Lancet. 1979;1:1244-5.

36 Rodeck C, Nicolaides K, Warsof S. The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopie intravacular transfusions. Am J Obs Gynecol. 1984;150:769-80.

37 Bang J, Bock J, Trolled D. Ultrasound guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus hemolytic disease. Br Me J (Clin Res Ed). 1982;284:373-4.

38 Daffos F, Cappella-Pavlovsk M, Forestier F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of 53 cases. Am J Obs Gynecol. 1983;146:985.

39 Grannum P, Copel J, Moya F, et al. The reversal of hydrops fetalis by intravascular intrauterine transfusion in severe isoimmune fetal anemia. Am J Obs Gynecol. 1988;158:914-9.

40 ACOG Technical Bulletin Number 148 - Management of isoimmunization in pregnancy. Int J Gynecol Obstet. 1992;37:57-62.

41 Kanhai H. Managernent of severe red cell immunization in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;42:90-5.

42 Newnham J, Phillips J, Stock R. Intrauterine intravascular transfusion for fetal haemoytic anaemia: The Western Australian experience. Med J Aust. 1992;157(10):660-5.

43 Kirkinen P, Jouppila P, Eik-Nes S. Umbilical vein blood flow in rhesus isoimmunization. Br J Obs Gynecol. 1983;90(7):640-3.

44 Rightmire D, Nicolaide K, Rodeck C, Campbell S. Fetal blood velocities in Rh isoimmunization: relationship to gestational age and to fetal hematocrit. Obstet Gynecol. 1986;68(2):233-6.

45 Warren P, Gill R, Fisher C. Doppler blood flow studies in Rhesus immunization. Semin Perinatol. 1987;11(375-8).

46 Bilardo C, Nicolaides K, Campbell S. Doppler studies in red cell isoimmunization. Clin Obs Gynecol. 1989;32:719-27.

47 Braga L. Prevenção da doença hemolítica do recém-nascido. Femina. 1978;394-400.

48 Bowman J, Harman C, Manning F, Menticoglou S, Pollock J. Intravenous drug abuse causes Rh immunization. Vox Sang. 1991;61:96-8.

49 Pedle L. The antenatal management of the Rh sensitized woman. Clin Perinatol. 1984;11:251-66.

50 Kleihauer E, Braun H, Betke K. Demonstration von fetalen hamablobin in den erythrocyten eines blutausstrichs. Klin Wochensch. 1957;637.

51 Zipursky A, Israels L. The pathogemesis and prevention of Rh immunization. Can Med Assoc J. 1967;79:1245.

52 Rote N. Pathophisiology of Rh isoimmunization. Clin Obs Gynecol. 1982;243-53.

53 Chinn D. Avaliação da hidropisia fetal por ultra-som. In: Callen PW Ultrasonografia em Ginecologia e Obstetrícia. Ed. Santos; 1991. p. 277-96.

54 Guariento A, Delascio D. Doença hemolítica perinatal. In: Briquet Patologia do parto, Puerpério e Perinatal. São Paulo: Sarvier; 1987. p. 282-93.

55 Bowman J. Rh erytroblastosis. Semin Hematol. 1975;12:189-207.

56 Oepkes D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. . Eur J Gynecol Reprod Biol. 2000;92:83-9.

57 Bilardo C, Campbell S, Nicolaides K. Mean blood velocities and flow impedance in the descending thoracic aorta and common carotid artery in normal pregnancy. Early Hum Dev. 1988;18:213-21.

58 Nicolaides K, Bilardo C, Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. Am J Obs Gynecol. 1990;162:209-12.

59 Steiner H, Schaffer H, Spitzer D, Batka M, Graf A, Staudach A. The relationship between peak velocity in the fetal descending aorta and hematocrit in rhesus isoimmunization. Obstet Gynecol. 1995;85:205-8.

60 Harrington K, Fayyad A, Nicolaides K. Predicting the severity of anemia using time-domain measurement of volume flow in the fetal aorta. Ultrasound Obs Gynecol. 2004;23:437-41.

61 Vyas S, Nicolaides K, Campbell S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuse. Am J Obs Gynecol. 1990;162(4):1066-8.

62 Hecher K, Snijdres R, Campbell S, Nicolaides KH. Fetal venous arterial and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. Obstet Gynecol. 1995;85:122-7.

63 Mari G, Moise K, Deter R, Kirshon B, Carpenter R, Huhta J. Doppler assessment of the pulsatility index in the cerebral circulation of the human fetus. Am J Obs Gynecol. 1989;160:698-703.

64 Mari G, Moise K, Deter R, Carpenter R. Flow velocity waveforms of the umbilical and cerebral arteries before and after Intravascular Trasfusion. Obstet Gynecol. 1990;75(4):584-6.

65 Mari G, Adrignolo A, Abuhamad A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the prenancy complicated by maternal blood group immunization. Ultrasound Obs Gynecol. 1995;5:400-5.

66 Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal anemia due to Maternal Red-Cell Alloimmunization. N Engl J Med. 2000;342:9-14.

67 Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson J, Bahado-Singh R, Mari G. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. Am J Obs Gynecol. 2001;185(5):1048-51.

68 Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. Obstet Gynecol. 2002;99(2):211-5.

69 Zimmermann R, Carpenter R, Duerig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation : a prospective multicenter trial with intention-to-treat. Br J Obs Gynecol. 2002;109:746-52.

70 Deren Ö, Önderoglu L. The value of middle cerebral artery systlic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;101:26-30.

71 Pereira L, Jenkins T, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. Am J Obs Gynecol. 2003;189:1002-6.

72 Dukler D, Oepkes D, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Noninvasive tests to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameter. Am J Obs Gynecol. 2003;188:1310-4.

73 Teixeira J, Duncan K, Letsky E, Fisk N. Middle cerebral artery peak systolic in the prediction of fetal anemia. Ultrasound Obs Gynecol. 2000;15:205-8.

74 Kurmanavicius J, Streicher A, Wright E, Trivedi Y et al. Reference values of fetal peak systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery at 19-40 weeks of gestation. Ultrasound Obs Gynecol. 2001;17:50-3.

75 Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Teride R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. Ultrasound Obs Gynecol. 2001;18(3):232-6.

76 Nishie E, Brizot M, Liao A, Carvalho M, Toma O, Zugaib M. A comparison between middle cerebral artery systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. Am J Obs Gynecol. 2003;188:214-9.

77 Sebata M, Mari G. Fetal anemia: new technologies. Cur Opin Gynecol. 2004;16:153-8.

78 Pares D, Chinen P, Camano L, Moron A, Torloni M. Prediction of fetal anemia by the association of Doppler sonography of middle cerebral artery and descending thoracic aorta. Arch Gynecol Obs. 2007;278:27-31.

79 Selbing A, Stangenberg M, Westgren M, Rahman F. Intrauterine intravascular transfusions in fetal erythrobalstosis: The influence of net transfusion volume on fetal survival. Acta Obs Gynecol Scand. 1993;72:212-4.

80 Radunovic N, Lockwood C, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz R. The severely anemic andhydropic isoimmune fetus: changes in fetal hemato-critassociated with intrauterine death. Obstet Gynecol. 1992;79:390-3.

81 Palmer A, Gordon R. A critical review of intrauterine fetal transfusion. Br J Obs Gynaecol. 1976;83:688.

82 Weiner C, Wenstrom K, Sipes S, Williamson R. Risk factors for cordocentesis and fetal intrauterine transfusion. Am J Obs Gynecol. 1991;165:1020-5.

83 Poissonier M, Brossard Y, Demedeiros N, et al. Two hundred intrauterine exchange transfusions in severe blood incompatibilities. Am J Obs Gynecol. 1989;161:709-13.

84 Van Kamp I, Klumper F, Meerman R, Oepkes D, Scherjon S, Kanhai H. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization in the Netherlands, 1988-1999. Acta Obs Gynecol Scand. 2004;83:731-7.

85 Klumper F, Van Kamp I, Vandenbusseche F, Meerman R, Oepkes D, Eilers P. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. Eur J Obs Gynecol Reprod Biol. 2000;92:91-6.

86 Yinon Y, Visser J, Kelly E, Windrim R, et al. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. Ultrasound Obs Gynecol. 2010;36:601-6.

87 Tiblad E, Kublicas M, Ajne G, et al. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. Diagn Ther. 2011;30:266-73.

88 Johnstone-Ayliffe C, Prior T, Ong C, Regan F, Kumar S. Early procedure-related complications of fetal bloodsampling and intrauterine transfusion for fetal. Acta Obs Gynecol Scand. 2012;91(4):458-62.

89 Lindenburg I, Smits-Wintjens V, Van Klink J, Verduin E, et al. LOTUS study group. Long term neurodevelopment outcome after intrauterine transfusion for hemotytic disease of the fetus/newborn. Am J Obs Gynecol. 2012;206:141e1-8.

90 Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: diagnosis and management. Best Pr Res Clin Obs Gynaecol. 2019;58:2-14.

91 Van Kamp I, Klumper F, Oepkes D, Meerman R, Scherjon S, Vandenbussche F, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal re-cell alloimmunization. Am J Obs Gynecol. 2005;192:171-7.

92 Van Kamp I, Klumper F, Bakkum R, Oepkes D, Meerman R, Scherjon S, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine tretment. Am J Obs Gynecol. 2001;185:168-73.

93 Berger H, Lindeman J, van Zoeren T, Grobbe D, Houdkamp E, Schrijver J, et al. Iron overload,free radical damage, and rhesus hemolytic disease. Lancet. 1990;335:933-6.

94 De Groot C, Oepkes D, Egberts J, Kanhai H. Evidence of endothelium involvement in pathophysiology of hydrops fetalis. Early Hum Dev. 2000;57:205-9.

95 Cabral A, Taveira M, Lopes A, Pereira K, Leite H. Transfusão intra-uterina na Isoimunização materna pelo fator Rh. RBGO. 2001;23(5):299-303.

96 Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatiku C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgest-ation. Am J Obs Gynecol. 2001;184:719-23.

97 Somerset D, Moore A, Whittle M. An audit of outcome in intravascular transfusions using the intrahepatic portion of the fetal umbilical vein compared to cordocentesis. Fetal Diagn Ther. 2006;21:272-6.

98 Papantoniou N, Stavros S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. J Perinat Med. 2013;41:71-82.

99 Lindenburg I, Van Kamp I, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. Fetal Diagn Ther. 2014;36(4):263-71.

100 Moise KJ. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. Am J Obs Gynecol. 2008;198:161.e1-161.e4.

101 De Boer I, Zeestraten E, Lopriore E, van Kamp I, Kanhai H, Walther F. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. Am J Obs Gynecol. 2008;198:54.e1-54.e4.

102 Rath M, Smits-Wintjens V, Lindenburg I, Brand A, Oepkes D, Walther F, et al. Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions. Vox Sang. 2010;99:65-70.

103 Schonewille H, Klumper F, van de Watering L, Kanhai H, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. Am J Obs Gynecol. 2007;196:143.e1-143.e6.

104 Pasman S, Claes L, Levi L, et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. Fcts Views Obgyn. 2015;7:129-36.

105 Deka D, Dadhwal V, Sharma A, Shende U, et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimunization. Arch Gynecol Obs. 2015;283(5):967-73.

106 Zwiers C, Lindenburg I, Klumper F, de Haas M, Oepkes D, van Kamp I. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. Ultrasound Obs Gynecol. 2017;50:180-6.

107 Zwiers C, Oepkes D, Lopriore E, Klumper F, Haas M, Van Kamp I. The near disappearance of fetal hydrops in relation to current state-of-the-art management of red cell alloimmunization. Prenat Diagn. 2018;38(12):943-50.

108 Al-Riyami A, Al-Salmani M, Al-Hashami S, et al. Intrauterine Fetal Blood Transfusion: Descriptive study of the first four years' experience in Oman. Sultan Qaboos Univ Med J. 2018;18(1):e34-42.

109 Donepudi R, Moise K. Intrauterine transfusion by umbilical artery thrombosis. Case Rep Obstet Gynecol. 2019;2019:5952326.

110 Sánchez-Durán M, Higueras M, Halajdian-Madrid C, Garcia M, Bernabeu-García A, Maiz N, et al. Management and outcome of pregnacies in women with red cell isoimunization: a 15-year observational study from a tertiary care university hospital. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19:356.

111 Savkli A, Cetin B, Acar Z, Ozcose Z, et al. Perinatal outcomes of intrauterine transfusion for foetal anaemia due to red blood cell alloimmunization. J Obs Gynaecol. 2020;40:649-53.

112 Raashid Y, Ayesha A, Ehsan Y, et al. Intrauterine fetal blood transfusion) IUBT) for Rh incompatibility – 12 years experience from Pakistan. J Coll Physicians Pk. 2020;20:1193-6.

113 Arslan E, Demir S, Ozsurmeli M, Akcabay C. Perinatal outcomes and survival predictors of severe red-cell alloimmunization treated by trasnfusion. J Obs Gynaecol Res. 2021;47(8):2632-40.

114 Mizuuchi M, Murotsuki J, Ishii K, Yamamoto R, et al. Nationwide survey of intrauterine blood transfusion for fetal anemia in Japan. J Obs Gynecol Res. 2021;47(6):2076-81.

115 Leveque C, Murat I, Toubas F, Poissonnier M, Brossard Y, Sanint-Maurice C. Fetal Neuromuscular Blockade with Vecuronium Bromide: Studies during intravascular intrauterine Transfusion in Isoimmunized Pregnancies. Anesthesiology. 1992;76:642-4.

116 Bowman J. Hemolytic disease (Erythroblastosis Fetalis). In: RISNIK C&, editor. Maternal – Fetal Medicine. 4th ed. Sanders; 1999. p. 736-82.

117 Giannina G, Moise K, Dorman K. A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions. Fetal Diagn Ther. 1998;13(2):94-7.

118 Practice Bulletin Nº 181: Prevention of RhD Alloimmunization 2017 Aug;130(2):e57-e70. doi: 10.1097/AOG.0000000000002232.

9 ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIFESP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Transfusão Intra-Uterina fetal por aloimunização: resultados de 30 anos do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina UNIFESP

Pesquisador: DAVID BAPTISTA DA SILVA PARES

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 61118822.1.0000.5505

Instituição Proponente: Escola Paulista de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.278.369

Apresentação do Projeto:

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa:Transfusão Intra-Uterina fetal por aloimunização: resultados de 30 anos do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina UNIFESP

Pesquisador: DAVID BAPTISTA DA SILVA PARESVersão:

Área Temática:

Versão: 3

CAAE:61118822.1.0000.5505

Instituição Proponente: Escola Paulista de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.086.247

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 0700/2022

Projeto de Livre Docência do/a/e DAVID BAPTISTA DA SILVA PARES

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)97535-4978 **E-mail:** cep@unifesp.br

Supervisora: Professora/e Doutora/e Rosiane Mattar Equipe de pesquisa: Sue Yazaki Sun Projeto vinculado ao Departamento de Obstetrícia, Campus São Paulo Escola Paulista de Medicina, Unifesp.
Trata-se de emenda (E1) ao projeto com a justificativa que necessita a inclusão da avaliação e estudo das intercorrências do programa de TIU (transfusão intra-uterina) do Departamento de Obstetrícia da EPMUNIFESP no período entre 1991 e 2021. com ênfase na influência da localização do sítio placentário nos desfechos adversos. Ressaltado que estes dados já constam do banco de dados anonimizado da pesquisa. Esta nova avaliação constituirá tese de mestrado, orientada pelo Prof.Dr. David Baptista da Silva Pares, da aluna Gilda Helena Arruda Sousa Pacheco.

APRESENTAÇÃO: Esse estudo tem como desiderato a avaliação de 386 Transfusões intra-uterina (TIU) realizadas em 148 gestantes aloimunizadas no período entre de janeiro de1992 e junho de 2021. Será trabalho retrospectivo avaliando na data da transfusão fetal dados como: idade materna e gestacional, numero de gestações , paridade, etnia, tempo de duração do procedimento e sangramento do cordão pós infusão sanguínea , localização do sítio placentário , volume de sangue infundido no feto, valores do teste de Coombs indireto, tipagem sanguínea materna, taxa de hemoglobina fetal pré e pós transfusional, presença ou não de hidropsia fetal e evolução neonatal com datação da idade gestacional do parto. Esses dados serão tabulados e analisados quanto ao percentual de complicações transfusionais como bradicardia fetal, parto cesáreo de emergência associados ou não à bradicardia fetal, associação ou não com o sítio de implantação placentário. Será feita também comparação
de taxas de intercorrências e sobrevida frente à hidropsia.

HIPÓTESE: A transfusão intra uterina de hemácias para fetos anemicos devido a anemia hemolítica causada pela aloimunização Rh pode evitar a morbidade e morte fetal decorrente da anemia. A localização do sítio placentária (parede uterina anterior,posterior ou lateral) relaciona-se com as complicações e o desfecho do procedimento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar as principais complicações do procedimento (transfusão intra-uterina)

Objetivo Secundário: Comparar as intercorrências do procedimento frente ao sítio de implantação placentário

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

sem alteração em decorrência da emenda

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP

Continuação do Parecer: 6.278.369

Mantidos em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda (E1) ao projeto.

Justificativa para a emenda: com a justificativa que necessita a inclusão da avaliação e estudo das intercorrências do programa de TIU (transfusão intra-uterina) do Departamento de Obstetrícia da EPMUNIFESP no período entre 1991 e 2021. com ênfase na influência da localização do sítio placentário nos desfechos adversos. Ressaltado que estes dados já constam do banco de dados anonimizado da pesquisa.

Esta nova avaliação constituirá tese de mestrado, orientada pelo Prof.Dr. David Baptista da Silva Pares, da aluna Gilda Helena Arruda Sousa Pacheco.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O parecer emitido pelo Sistema CEP/Conep é o documento oficial de aprovação do sistema CEP/CONEP, disponibilizado apenas por meio da Plataforma Brasil. No CEP-Unifesp o parecer é fortemente baseado nos textos do protocolo encaminhado pelos pesquisadores e pode conter, inclusive, trechos transcritos literalmente do projeto ou de outras partes do protocolo. Trata-se, ainda assim, de uma interpretação do protocolo. Caso algum trecho do parecer não corresponda ao que efetivamente foi proposto no protocolo, os pesquisadores devem se manifestar sobre esta discrepância. A não manifestação dos/as/es pesquisadores/as será interpretada como concordância com a fidedignidade do texto do parecer no tocante à proposta do protocolo.

Documentos apresentados para a emenda:

Carta de justificativa para envio da emenda: Emenda_V3.docx

PROJETO_mestrado_Gilda.docx

Recomendações:

RELATÓRIO PARCIAL DO PROJETO DE PESQUISA - Foi informado no parecer Consubstanciado n° 5.692.388, que a partir da data de aprovação (09 de Outubro de 2022), seria necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil. Solicitamos que o mesmo seja enviado o quanto antes, e junto uma carta justificativa esclarecendo o motivo de não ter enviado no prazo. Sugerimos que seja acessado o nosso site, em caso de duvidas na submissão desta notificação: https://cep.unifesp.br/envio-de-relatorio-parcial-e-final

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)97535-4978 **E-mail:** cep@unifesp.br

A SUBMISSÃO DE RELATÓRIO PARCIAL DEVE SER FEITA POR NOTIFICAÇÃO E NÃO POR EMENDA

CRONOGRAMA
A solicitação de atualização do cronograma deve ser feita quando o estudo está em vigência.

PLATAFORMA BRASIL
Sugerimos o treinamento do uso da Plataforma Brasil para condução de estudos clínicos, evitando desconhecimento de acesso operacional ao sistema da Plataforma Brasil.
https://edx.hospitalmoinhos.org.br/course/search/?search_text=PLATAFORMA+BRASIL

É responsabilidade do pesquisador acompanhar todos os trâmites de seu projeto na Plataforma Brasil, independentemente de qualquer mensagem enviada pelo sistema

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
RESPOSTA DE PENDÊNCIAS

PENDÊNCIA 1: Se houver alteração no período de execução deste projeto, referente a esta emenda, será necessário enviar nova versão do CRONOGRAMA, em que estejam inseridas as alterações referentes a presente emenda (formato que permita copiar e colar e com os locais alterados marcados/destacados); dever ser anexado, como um documento individualizado, o CRONOGRAMA deve ter na sua denominação, a nova versão e a data (v2, v3, ou v4, etc.): exemplo: "CRONOGRAMA_v2_3abr10.pdf". Acrescentar período na Plataforma Brasil sem excluir os períodos anteriores. A solicitação de atualização do cronograma deve ser feita quando o estudo está em vigência.

RESPOSTA: A presente emenda, utilizará dados já coletados na execução da primeira versão do projeto, mas ainda não analisados sob a perspectiva da proposta da emenda.
No quadro 1, encontra-se o cronograma da versão inicial do projeto, que já foi cumprido, exceto o encaminhamento do artigo para publicação, conforme informamos na notificação postada em 13/04/2023 e ainda em validação documental pelo CEP.
Na data de postagem da emenda (13/04/2023) o cronograma de execução previsto para o projeto, após aprovação da emenda, tinha como data de início de análise de dados, 01/06/2023 – quadro 2. Devido ao atraso na tramitação do projeto, estamos alterando o cronograma, conforme quadro 3.

Quadro 1: cronograma original
ATIVIDADE PERÍODO
Comitê de Ética Julho/2022
Coleta de Dados Outubro2022
Análise dos Dados Novembro/2022
Elaboração da Discussão Novembro/2022
Elaboração e entrega do relatório final de pesquisa Dezembro/2022
Defesa do relatório final (Tese) Dezembro/2022
Encaminhamento artigo para publicação Fevereiro/ 2023

Quadro 2: cronograma conforme estimado após aprovação da emenda

Quadro 3: CRONOGRAMA_v3_09062023

Identificação da Etapa	Início	Término
Solicitação de emenda ao comitê de ética	09/06/2023	30/07/2023
Análise de dados	01/08/2023	30/09/2023
Elaboração da discussão	01/10/2023	30/10/2023
Elaboração e entrega do relatório final de pesquisa	01/11/2023	30/11/2023
Encaminhamento de artigo para publicação	01/12/2023	30/12/2023
Preparativos para defesa da tese e defesa da tese	05/01/2024	30/01/2024

PENDENCIA ATENDIDA.

****

PENDÊNCIA 2. RELATÓRIO PARCIAL DO PROJETO DE PESQUISA - Foi informado no parecer Consubstanciado n° 5.692.388, que a partir da data de aprovação (09 de Outubro de 2022), seria necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil. Solicitamos que o mesmo seja enviado o quanto antes, e junto uma carta justificativa esclarecendo o motivo de não ter enviado no prazo. Sugerimos que seja acessado o nosso site, em caso de duvidas na submissão desta notificação: https://cep.unifesp.br/envio-de-relatorio-parcial-e-final
A SUBMISSÃO DE RELATÓRIO PARCIAL DEVE SER FEITA POR NOTIFICAÇÃO E NÃO POR EMENDA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP

Continuação do Parecer: 6.278.369

RESPOSTA:

Foi enviada notificação em 13/04/2023, que ainda encontra-se em processo de validação documental pelo CEP, conforme figuras abaixo.

PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.° 466, de 2012 e/ou Resolução CNS n.° 510, de 2016, e na Norma Operacional n.° 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

1 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação toda proposta de modificação ao projeto original, incluindo necessárias mudanças no cronograma da pesquisa, deverá ser encaminhada por meio de emenda pela Plataforma Brasil.

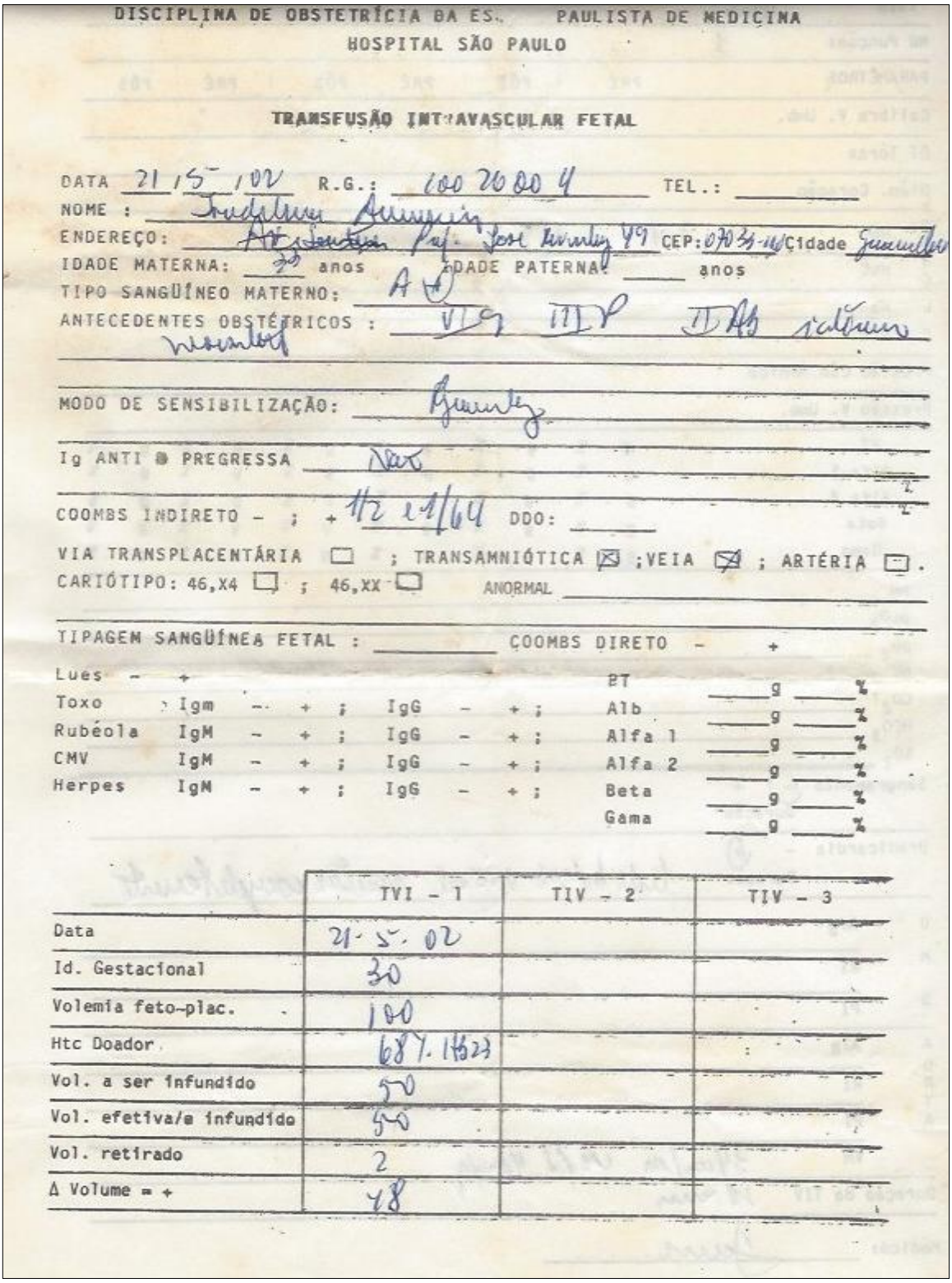
2 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2122828_E1.pdf	09/06/2023 19:16:35		Aceito
Outros	carta_resposta_emendaV3_090623.doc	09/06/2023 19:15:40	Sue Yazaki Sun	Aceito
Outros	Emenda_V3.docx	13/04/2023 16:51:53	Sue Yazaki Sun	Aceito
Outros	PROJETO_mestrado_Gilda.docx	13/04/2023 16:50:01	Sue Yazaki Sun	Aceito
Outros	respota.docx	30/09/2022 18:14:40	DAVID BAPTISTA DA SILVA PARES	Aceito
Projeto Detalhado	Projeto.doc	30/09/2022	DAVID BAPTISTA	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)97535-4978 **E-mail:** cep@unifesp.br

Anexo 2 – Imagem escaneada da folha de coleta de dados original



DISCIPLINA DE OBSTETRÍCIA DA ES. PAULISTA DE MEDICINA
HOSPITAL SÃO PAULO

TRANSFUSÃO INTRAVASCULAR FETAL

DATA 21/5/02 R.G.: 1002000 4 TEL.: _____
NOME : Jucilene Aparecida
ENDEREÇO: Av. Senador Prof. José Ermírio 49 CEP: 0703-[illegible] Cidade Guarulhos
IDADE MATERNA: 20 anos IDADE PATERNA: ____ anos
TIPO SANGÜÍNEO MATERNO: A+
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS : VIG III P II Ab isoimun
Nascimento
MODO DE SENSIBILIZAÇÃO: Gravidez
Ig ANTI ® PREGRESSA Não
COOMBS INDIRETO – ; + 1/2 21/6/4 DDO: _____
VIA TRANSPLACENTÁRIA ☐ ; TRANSAMNIÓTICA ☒ ; VEIA ☒ ; ARTÉRIA ☐.
CARIÓTIPO: 46,X4 ☐ ; 46,XX ☐ ANORMAL _____
TIPAGEM SANGÜÍNEA FETAL : _____ COOMBS DIRETO – +

Lues	– +						PT	____g	____%
Toxo	Igm	–	+ ;	IgG	–	+ ;	Alb	____g	____%
Rubéola	IgM	–	+ ;	IgG	–	+ ;	Alfa 1	____g	____%
CMV	IgM	–	+ ;	IgG	–	+ ;	Alfa 2	____g	____%
Herpes	IgM	–	+ ;	IgG	–	+ ;	Beta	____g	____%
							Gama	____g	____%

	TVI – 1	TIV – 2	TIV – 3
Data	21.5.02		
Id. Gestacional	30		
Volemia feto-plac.	100		
Htc Doador	68% 1/523		
Vol. a ser infundido	50		
Vol. efetivo/e infundido	50		
Vol. retirado	2		
Δ Volume = +	48		

Vaso	Vui											
Nº Punções	1											
PARAMÊTROS		PRÉ		PÓS		PRÉ		PÓS		PRÉ		PÓS
Calibre V. Umb.												
DT Tórax												
Diâm. Coração												
BERCYLIC	Hb	7,4		10,9								
	HtC											
	Hb											
	Htc											
Pressão Câm.Âmnica												
Pressão V. Umb.												
PT		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Alfa 1		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Alfa 2		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Beta		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Gama		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
pH												
pCO_2												
pO_2												
BE												
CO_2T												
HCO_3												
SO_2												
Sangramento	(−) + Duração											
Bradicardia	− (+) Duração	Cedi bolsa 0,25 ml mostrou completamente										
UMB	A/B											
	RI											
	PI											
ADICA	A/B											
	RI											
	PI											
	VM	34 cm/s		CM PS 48 mm/g								
uração da TIV	10 min											
édico:	[illegible]											