



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Avaliação da antecipação do nascimento nas gestações de mães  
aloimunizadas Rh (D) com baixo risco para anemia fetal e  
neonatal assistidas no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da  
Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Beatriz Ribeiro Torres Dutra**

**Rio de Janeiro  
Junho de 2018**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Avaliação da antecipação do nascimento nas gestações de mães  
aloimunizadas Rh (D) com baixo risco para anemia fetal e  
neonatal assistidas no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da  
Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Beatriz Ribeiro Torres Dutra**

Tese apresentada à Pós-  
graduação em Pesquisa Aplicada à  
Saúde da Mulher e da Criança,  
como parte dos requisitos para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Saúde

Orientador: Dr. Fernando Maia Peixoto Filho

Co orientador: Dr. Gustavo Lobato

**Rio de Janeiro  
Junho de 2018**

Ribeiro Torres Dutra, Beatriz.

Avaliação da antecipação do nascimento nas gestações de mães aloimunizadas Rh (D) com baixo risco para anemia fetal e neonatal assistidas no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Beatriz Ribeiro Torres Dutra. - Rio de Janeiro, 2018.

65 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018.

Orientador: Fernando Maia Peixoto Filho.

Co-orientador: Gustavo Lobato.

Bibliografia: f. 49-55

1. Eritroblastose Fetal. 2. Isoimunização Rh. 3. Recém Nascido Prematuro. 4. Assistência Perinatal. I. Título.

## Lista de Siglas e Abreviaturas

DHPN	Doença Hemolítica Perinatal
IFF	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
IG	Idade Gestacional
MoM	Múltiplo da Mediana
PVS ACM	Pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média fetal
RN	Recém-nascido
TIU	transfusão intraútero

## RESUMO

Avaliação da antecipação do nascimento nas gestações de mães aloimunizadas Rh(D) com baixo risco para anemia fetal e neonatal assistidas no IFF/FIOCRUZ

**INTRODUÇÃO** O melhor momento para interrupção das gestações complicadas por aloimunização Rh (D) é um tema controverso e com evidência limitada na literatura. A opção pela antecipação do parto na faixa de idade gestacional de prematuridade merece especial atenção quando lidamos com o grupo de baixo risco para anemia

**OBJETIVO** Analisar as razões potenciais que levaram ao parto pré-termo nas gestações com baixo risco para anemia neonatal no IFF/FIOCRUZ, comparando o grupo dos recém nascidos a termo com o dos recém nascidos pré-termo quanto ao maior múltiplo da mediana do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média e hematócrito ao nascimento.

**MATERIAL E MÉTODOS** Estudo observacional retrospectivo, com obtenção dos dados por análise dos prontuários das mães e recém-nascidos de gestações assistidas no IFF/Fiocruz por aloimunização Rh(D) com baixo risco para anemia definido por características da história obstétrica e acompanhamento pré-natal e com parto nesta instituição entre janeiro de 2004 e dezembro de 2014.

**RESULTADOS** Foram avaliadas 177 gestações com aloimunização Rh(D) e baixo risco para anemia. O parto foi indicado exclusivamente pela doença hemolítica perinatal em 77,4% dos casos (IC 95% 70,5-83,3%). A prevalência de prematuridade por qualquer causa foi de 35,6% (IC95% 28,6-43,1%) e de prematuridade indicada exclusivamente pela doença hemolítica 24,9% (IC95% 18,7-31,9%). No grupo com nascimento pré-termo foi encontrada uma maior proporção de casos com PV ACM > 1,30MoM, com diferença estatisticamente significativa (p valor < 0,05). A comparação da média do hematócrito entre os dois grupos também mostrou diferença estatisticamente significativa, com o grupo dos nascidos pré-termo com média mais baixa do hematócrito ao nascimento (p valor < 0,05).

**CONCLUSÕES** Esses resultados sugerem que mesmo no grupo de baixo risco para anemia provavelmente há uma proporção de casos que se beneficiam do nascimento prematuro para parada da progressão da doença intra-útero e instituição precoce de tratamento neonatal. Talvez um ponto de corte diferente daquele utilizado para indicação de transfusão intra útero possa identificar os fetos que se beneficiariam do nascimento prematuro dentro do grupo de baixo risco

**Palavras chaves:** Eritroblastose fetal, Isoimunização Rh, Recém-nascido Prematuro, Assistência Perinatal

## ABSTRACT

The delivery anticipation in pregnancies with Rh(D) alloimmunization and low risk of fetal and neonatal anemia assisted at IFF/FIOCRUZ

**INTRODUCTION** The optimal timing for delivery in pregnancies complicated by Rh(D) alloimmunization it's a controversial topic, with little evidence in literature. The decision for anticipation of delivery in a gestational age before term deserves special attention when we deal with the subgroup with low risk of anemia.

**PURPOSE** Analyze the potential reasons that lead to a preterm birth in pregnancies with low risk of fetal and neonatal anemia at IFF/FIOCRUZ, comparing pregnancies with term neonates with the ones with preterm neonates in means of highest multiple of the mean of median cerebral artery peak velocity and neonatal hematocrit after delivery.

**MATERIAL AND METHODS** Retrospective observational study, getting information from medical record of mother and neonate of pregnancies followed at IFF/FIOCRUZ for Rh(D) alloimmunization and low risk for fetal and neonatal anemia, defined by characteristics of obstetric history and prenatal care, that delivered at the same institution between January 2004 and December 2014.

**RESULTS** Medical records of one hundred seventy-seven pregnancies with Rh(D) alloimmunization and low risk for fetal and neonatal anemia were evaluated. Delivery was indicated exclusively by perinatal hemolytic disease in 77,4% of them (IC 95% 70,5-83,3%). Prevalence of prematurity by any reason was 35,6% (IC95% 28,6-43,1%) and of prematurity exclusively indicated by perinatal hemolytic disease 24,9% (IC95% 18,7-31,9%). In the group with preterm delivery a higher proportion of cases with PV ACM > 1,30MoM was found, with statistical significance ( $p < 0,05$ ). Comparing the hematocrit mean between groups a statistic significant difference was also found, with the preterm birth neonates mean hematocrit lower ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONS** These results suggest that even in the low risk of anemia group there is a proportion of cases that get benefit from the preterm delivery as it stops progression of intrautero perinatal hemolytic disease and provides early institution of neonatal treatment. A new threshold different of that used for indication of intrautero transfusion might identify fetuses in the low risk of anemia group that could get benefit of premature delivery.

**Keywords:** Erythroblastosis, Fetal; Rh Isoimmunization; Infant, Premature; Perinatal Care

**ÍNDICE**

<b>1. Introdução .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Justificativa.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Objetivos .....</b>	<b>18</b>
Geral.....	18
Específicos .....	18
<b>4. Referencial Teórico .....</b>	<b>19</b>
A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN).....	19
O acompanhamento pré-natal das gestações sob risco de anemia pela DHPN      20	
As complicações neonatais da Doença Hemolítica Perinatal .....	22
O risco de anemia fetal e neonatal.....	24
A decisão do melhor momento para nascimento .....	24
As complicações da Prematuridade .....	26
<b>5. Método.....</b>	<b>28</b>
Desenho do Estudo.....	28
População .....	28
A definição de baixo e alto risco para anemia neonatal .....	29
Variáveis e Instrumentos .....	30
Análise Estatística.....	31
Aspectos Éticos .....	33
<b>6. Resultados .....</b>	<b>34</b>
Prevalência de prematuridade e indicações da antecipação do parto entre as gestações de baixo risco para anemia grave pela DHPN.....	36
O valor do maior Múltiplo da Mediana do Pico de Velocidade Sistólica na Artéria Cerebral Média (MoM PV ACM).....	38

<b>O hematócrito ao nascimento nas gestações de baixo risco para anemia grave pela DHPN .....</b>	<b>40</b>
<b>Correlação entre o maior MoM PV ACM e o hematócrito ao nascimento nas gestações de baixo risco para anemia grave pela DHPN com nascimento a termo e pré termo.....</b>	<b>40</b>
<b>7. Discussão.....</b>	<b>42</b>
<b>8. Conclusões .....</b>	<b>48</b>
<b>9. Bibliografia.....</b>	<b>49</b>
<b>10. Anexos.....</b>	<b>56</b>
<b>Anexo 1 – Ficha de coleta de dados .....</b>	<b>56</b>
<b>Anexo 2 – Fluxograma de Seleção da População .....</b>	<b>65</b>



## 1. Introdução

A escolha do melhor momento para interrupção de uma gestação em casos com instalação de alguma doença materna e/ou fetal é o ponto chave do cuidado em obstetrícia.(1,2) Em doenças com risco essencialmente fetal, este tipo de decisão, seja qual for o diagnóstico em questão, se baseia na comparação entre os riscos de morte intraútero versus extra útero.(2) Ainda que a antecipação do nascimento garanta mais facilmente a entrega de um recém nascido vivo ao neonatologista, um manejo obstétrico inadequado e a determinação do parto antes do ideal pode ter contribuição importante na mortalidade neonatal. Pesa-se também os riscos de morbidade a longo prazo para o concepto se mantida a gestação e consequente piora do quadro fetal relacionada à doença em questão ou, se promovido o nascimento e consequentes riscos da prematuridade.(3) As particularidades de cada doença determinam parte da decisão, mas em todas elas uma questão universal é a idade gestacional: são conhecidos os riscos relacionados à prematuridade, como síndrome do desconforto respiratório e hemorragia intraventricular, e a menor morbimortalidade nos nascimentos a termo. (4,5)

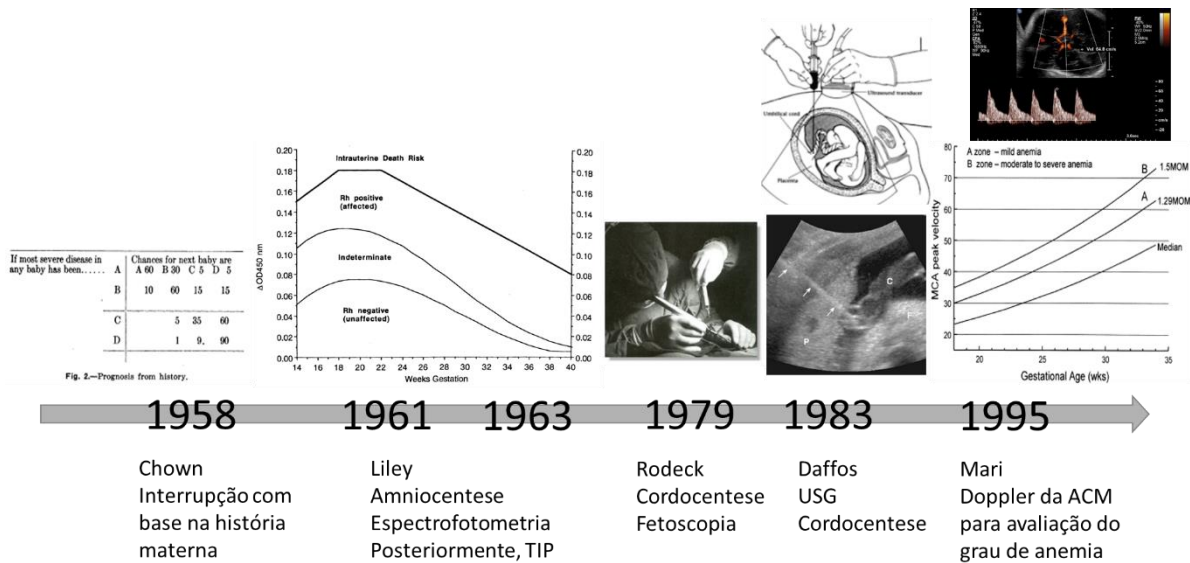
A interação entre a doença subjacente e o progredir da gestação e as particularidades de cada doença fazem com que em boa parte dos casos a decisão do melhor momento para o nascimento seja algo muito menos claro do que parece.(1) As recomendações precisam ser permanentemente revistas com o progredir dos avanços do diagnóstico e terapêutica fetais e dos cuidados neonatais, já que ambos alteram os perfis de mortalidade e morbidade de cada doença no feto e no recém-nascido e podem justificar mudanças de conduta.(2,4)

No caso da Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), doença do feto e recém-nascido que cursa com anemia e hiperbilirrubinemia decorrentes da destruição das hemácias induzida por anticorpos maternos, uma das primeiras intervenções sugeridas para melhora do prognóstico do concepto foi a interrupção da gestação antes do termo baseada na história obstétrica, com as primeiras descrições entre 1952 e 1958.(6–8) Em um tempo em que havia pouco a se oferecer em termos de avaliação de gravidade e tratamento intraútero e o cuidado neonatal específico para esta doença também era limitado, interromper a história natural de piora progressiva da doença com o avançar da gestação com base na evolução nas gestações anteriores era a única opção disponível.(6,9)

De 1958, ano em que a antecipação do parto para abordagem da DHPN foi proposta, até hoje houve uma série de avanços diagnósticos e terapêuticos a nível fetal e neonatal. Em relação à avaliação da gravidade de doença e o tratamento intrauterino, Liley, em 1961, propôs a avaliação do nível de bilirrubina no líquido amniótico por amniocentese com espectrofotometria, com uma curva para determinar o melhor momento de interrupção (10). Em 1963, Liley descreve uma opção de tratamento para a anemia intra útero, a transfusão intraperitoneal (11,12). Em 1979, Rodeck publica um relato de 600 casos de cordocentese por fetoscopia para obtenção de amostra de sangue fetal.(13) Em 1983, Daffos descreve a cordocentese guiada por USG (14). E finalmente, em 1995, foi demonstrada a técnica que usamos hoje para avaliação do grau de anemia fetal: o doppler da artéria cerebral média (ACM) para avaliação do pico de velocidade sistólica.(15,16)

Figura 1– Os avanços nos cuidados pré-natais com a Doença Hemolítica Perinatal

## Perinatal



Estes avanços determinaram uma redução importante nos óbitos fetais garantida pela melhor avaliação do risco de anemia fetal grave (15,17) e possibilidade de tratamento intra útero com a transfusão de sangue através da veia umbilical e antecipação do parto (11,12,14,17,18). Também houve nesse período redução dos óbitos neonatais relacionados à DHPN, tanto por esses mesmos motivos quanto pela redução das complicações respiratórias dos prematuros com administração de corticoide antenatal (19), pelo melhor manejo atual da prematuridade, com sobrevida próxima de 90% nos nascidos com 28 semanas (20) e maior a cada semana da IG ao nascimento, e avanços no tratamento neonatal da doença hemolítica (21–24). Ao mesmo tempo discute-se cada vez mais as complicações e a potencial morbidade relacionadas à prematuridade (5,20,25,26), em especial a prematuridade tardia, entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias, antes

considerada quase termo (27), mas sabidamente associada a mais complicações que os nascimentos com mais de 37 semanas (28–32).

## 2. Justificativa

Até a metade do século passado, a DHPN causada pelo anticorpo contra o antígeno Rh(D) das hemácias fetais era responsável por até 10% da mortalidade perinatal (33), com cerca de 9 a 10 casos por 1000 nascidos vivos, e resultava, em cerca de 50% dos casos, em óbito fetal ou neonatal ou morbidade neonatal grave (33–35). A disseminação do uso da imunoglobulina para prevenção da aloimunização (36–38) e a redução da taxa de fecundidade ao longo dos anos contribuíram para redução importante no número de casos de DHPN nos países desenvolvidos (39), onde a profilaxia é adequadamente administrada. Por outro lado, a prevalência da doença em países em desenvolvimento, ainda sem adesão adequada a profilaxia e com falhas na administração da mesma (40), permanece relevante (21,23). No Brasil, apesar da disponibilidade da profilaxia desde a década de 70, a incidência de DHPN é alta e com impacto importante na qualidade de vida da população.(24)

A descrição do manejo habitual da DHPN deixa claro que esta é uma população com uma incidência especialmente alta de prematuridade, particularmente prematuridade tardia, que consiste no período de idade gestacional situado entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias de idade gestacional. Estudo realizado no Instituto Nacional da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz) por Seidl e cols reforçam essa inferência: entre 2006 e 2009, considerando todos os nascimentos por Doença Hemolítica Perinatal, a idade gestacional média ao nascimento foi de 35,9 semanas (+-2,3 semanas).(41) Em estudo realizado por Sá et al no mesmo Instituto avaliando

recém nascidos com doença hemolítica perinatal internados na UTI neonatal ao longo de um período de 10 anos, mesmo considerando apenas aqueles ditos saudáveis, com hiperbilirrubinemia mas assintomáticos, a idade gestacional média ao nascimento foi de 36,3 semanas (+-1,93 semanas).(24)

A antecipação do nascimento baseada no histórico obstétrico materno foi a primeira abordagem eficaz sugerida para prevenção da natimortalidade pela DHPN, ainda em 1958, por Chown e cols., em uma época em que ainda não havia possibilidade de avaliação de gravidade de doença fetal ou de tratamento intrauterino.(6)

Já era claro a esta época que o risco de anemia grave e óbito intrauterino ou neonatal pela doença hemolítica perinatal não era uniforme na população de gestações com aloimunização (6,9,42), o que foi sendo mais bem descrito ao longo dos anos e melhora do conhecimento sobre a DHPN (17,43). A antecipação indiscriminada do parto não se mostrava válida e diversos indicadores pre natais, em especial a história obstétrica e o título do coombs indireto foram utilizados na tentativa de estratificar em diferentes níveis de risco de doença grave com foco na prevenção de natimortalidade pela DHPN.(44)

Thomas Boggs e cols, em 1964, compararam, com um estudo retrospectivo, os desfechos com interrupção versus não interrupção em gestações com sensibilização Rh definidas como de alto risco, risco intermediário e baixo risco. A vantagem da interrupção nas gestações chamadas de alto risco – aquelas com história de natimorto e/ou RN nascido vivo com hidropsia em gestação anterior – e nas de risco intermediário – com nascido vivo anterior acometido pela doença

hemolítica mas não hidrópico – se mostrou bem clara. Apesar de os próprios autores questionarem em sua discussão o fato de, sendo um estudo retrospectivo, terem alocado todos os natimortos, independentemente da idade gestacional de diagnóstico, no grupo da não intervenção, a análise das tabelas apresentadas sugere vantagem na conduta ativa, com antecipação do parto, nestas gestações, com uma diferença expressiva no número de nascidos vivos que sobreviveram ao período neonatal, em especial no grupo de risco intermediário. (42)

No entanto, merece atenção a análise do grupo chamado de baixo risco, representado pelas gestações com sensibilização inicial: a diferença na sobrevida global entre o grupo em que o parto foi antecipado versus o em que não foi realizada antecipação foi menos clara que nos outros dois grupos, e, ao mesmo tempo, nota-se que, ainda que alocados no grupo da não intervenção, 75% dos óbitos fetais ocorreram entre 36 e 37 semanas, portanto antes da IG em que os autores recomendariam interrupção.(42)

Desde o período em que a antecipação do parto foi proposta para a abordagem da DHPN até hoje, houve grandes avanços não só na abordagem pré natal e terapêutica fetal, mas também no manejo neonatal, com aumento cada vez maior da sobrevida de recém natos mais prematuros(5), talvez contribuindo para que, apesar dos avanços no acompanhamento pré-natal, a interrupção nos casos sob risco de anemia continue ocorrendo frequentemente com menos de 37 semanas (45), com base na vivência clínica representada pela opinião de especialistas.

Enquanto nos casos com necessidade de transfusão intraútero (TIU), ascite, hidropsia, doppler de artéria cerebral média francamente alterado e/ou história obstétrica muito desfavorável – história de natimortalidade ou neomortalidade por DHPN, hidropsia, exsanguineotransfusão ou TIU – a indicação de interrupção pré-termo da gestação permanece mais clara (17,46), a identificação daqueles em risco real de desfecho grave da doença hemolítica em que se justificaria o nascimento prematuro entre o grupo de baixo risco é mais difícil, merecendo foco especial.

Por ser uma doença prevenível através da profilaxia com imunoglobulina anti-Rh(D), com redução importante do número de casos nos países desenvolvidos (36,38), o foco dos estudos mudou ao longo dos anos para os casos de doença hemolítica do recém nascido por anticorpos não D (47–50), genotipagem com determinação do Rh fetal para otimização do uso da imunoglobulina e redução da exposição desnecessária das mães a imunoderivados (51–54) e na mudança no manejo das gestações com doença grave e necessidade de hemotransfusão para redução das complicações da prematuridade e da transfusão intraútero (18,55).

No IFF/Fiocruz, unidade de assistência, ensino, pesquisa e desenvolvimento tecnológico da Fiocruz, a Doença Hemolítica Perinatal faz parte do dia-a-dia dentro dos serviços de Obstetrícia e Neonatologia, motivando frequentemente questionamentos quanto a abordagem da doença e culminando com publicações sobre a mesma. Há mais de 20 anos o IFF/Fiocruz presta atendimento a gestantes aloimunizadas Rh(D), com um ambulatório de pré-natal e de medicina fetal específicos para estas pacientes sob risco de DHPN. Em 2003 o Instituto se tornou referência estadual no acompanhamento e tratamento desta patologia,



concentrando um número de casos muito expressivo para uma doença pouco prevalente, com uma média de 36 casos acompanhados por ano, e, portanto, podendo fornecer informação relevante, coerente e bem documentada sobre o manejo da doença concentrada em uma única unidade.

O importante número de casos em nosso meio e o conhecimento de que uma proporção importante destes casos tem seu parto antecipado com menos de 37 semanas, determinam a necessidade de estudos com foco no manejo obstétrico adequado dos casos sob risco de anemia pela Doença Hemolítica Perinatal por anticorpo anti-D. Faltam estudos mais consistentes definindo, entre os casos de baixo risco para anemia, aqueles que terão benefício real com a interrupção na faixa de idade gestacional de prematuridade e aqueles em que realmente há segurança para nascimento a termo.

### **3. Objetivos**

#### **Geral**

Analisar as razões potenciais que levaram ao parto pré termo nas gestações com baixo risco para anemia neonatal.

#### **Específicos**

1. Descrever a prevalência de prematuridade e as indicações da interrupção da gestação nos grupos estudados, descrevendo a proporção de casos com indicação exclusivamente pela doença hemolítica perinatal.
2. Comparar os valores do maior múltiplo da mediana do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média entre os casos com nascimento a termo e pré-termo indicado exclusivamente pela DHPN.
3. Comparar os valores de hematócrito ao nascimento entre os grupos estudados
4. Avaliar a existência de correlação entre o maior múltiplo da mediana do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média e o valor do hematócrito ao nascimento nos grupos estudados.

#### 4. Referencial Teórico

##### **A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN)**

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) é uma doença do feto e recém-nascido decorrente da agressão provocada por anticorpos maternos contra antígenos presentes nas hemácias do concepto. O surgimento de anticorpos na circulação materna após contato com antígenos encontrados em sangue incompatível pode ser resultado de transfusões feto-maternas, hemotransfusões ou compartilhamento de seringas.(17,45,56)

Após reconhecimento do antígeno pelos linfócitos B maternos, estes inicialmente produzem imunoglobulinas do tipo M, de meia vida curta e que não ultrapassam a barreira placentária e, portanto, não atingem o feto, mas que são rapidamente substituídos por anticorpos do tipo G em pequena quantidade.(17) Esse processo é chamado aloimunização e seu diagnóstico clínico se dá através da pesquisa do Coombs Indireto no sangue materno, neste momento em título baixo. Em uma gestação subsequente, com nova exposição ao antígeno, os linfócitos B de memória proliferam rapidamente, produzindo grande quantidade de anticorpos do tipo G, que passam a ser detectados em maiores títulos na circulação materna. A imunoglobulina G, por sua vez, é capaz de atingir a circulação fetal. (17)

A ligação dos anticorpos maternos às hemácias fetais promove sua remoção e destruição pelos macrófagos, processo conhecido como hemólise, levando a anemia e hiperbilirrubinemia fetais. A gravidade das manifestações da DHPN é bastante variável e, tipicamente, progressivamente maior a cada gestação.(57) No

período intraútero a anemia é o ponto principal. A redução do número de hemácias estimula a eritropoiese, na tentativa de compensar a anemia, com liberação de eritrócitos mais jovens para a circulação. Quando a hematopoiese medular fetal não é suficiente para compensar o grau de destruição eritrocitária, ocorre eritropoiese extramedular no fígado e no baço, levando ao aumento do volume destes órgãos, chamado hepatoesplenomegalia, que pode levar a hipertensão portal e a dano à função dos mesmos.(58) A redução de produção das proteínas plasmáticas pelo fígado leva a hipoproteinemia, levando a edema subcutâneo e derrames serosos (pleural, pericárdico e ascite). Paralelamente, o estado hipercinético necessário para compensar a anemia, juntamente com a hipoproteinemia e consequente redução do volume intravascular levam a insuficiência cardíaca, também contribuindo para o edema e os derrames serosos e podendo levar a morte intraútero.(11)

O acúmulo de bilirrubina, produto gerado a partir da degradação da hemoglobina presente nas hemácias, é parcialmente resolvido no período fetal com o seu transporte através da placenta e conjugação no fígado materno e posterior eliminação pela mãe. No entanto, após o nascimento, passa a ter suma importância, já que o fígado do recém-nascido inicialmente não está apto à função de conjugar e eliminar adequadamente a bilirrubina. (22)

### **O acompanhamento pré-natal das gestações sob risco de anemia pela DHPN**

Após detecção de um Coombs Indireto positivo com anticorpos anti-D em gestante Rh negativo, caso este tenha título menor ou igual a 1:8, é preconizado

repetir o Coombs Indireto mensalmente até 28 semanas e a cada 2 semanas após este período. Quando é detectado título maior ou igual a 1:16 considera-se maior risco de anemia moderada, sendo necessária avaliação por especialista.(17,45)

Atualmente, o melhor parâmetro para avaliação da anemia fetal em pacientes aloimunizadas com Coombs Indireto maior ou igual a 1:16 é dopplervelocimetria de artéria cerebral média com avaliação do pico de velocidade sistólica (PVS ACM).(17,45,59) O valor obtido é inserido em um gráfico PVS ACM x idade gestacional e avaliado em relação às curvas conhecidas da normalidade e dos desvios da média. Um valor acima de 1,5 desvios da mediana é altamente preditivo de anemia fetal grave, com indicação de terapêutica invasiva. A curva mais utilizada para essa análise foi concebida para gestações até 35 semanas, já que se acredita que o doppler tenha menor acurácia após essa idade gestacional.(15,17) A sensibilidade para predição de anemia moderada a grave por esse exame até 34 semanas completas é de 100%, com uma taxa de falsos positivos de 12%(15), enquanto entre 34 e 37 semanas a sensibilidade foi relatada recentemente como 69% com o Doppler isoladamente e 94% ao se associar a identificação de derrames serosos à avaliação fetal.(60)

A terapêutica invasiva consiste na punção da veia umbilical fetal guiada através da ultrassonografia, com obtenção de sangue fetal e posterior transfusão de concentrado de hemácias do grupo sanguíneo O negativo preparado especificamente para este fim.(17) O cálculo do volume a ser transfundido é realizado a partir do hematócrito fetal pré transfusão, o peso fetal estimado e o hematócrito do sangue a ser infundido. Habitualmente são necessárias transfusões

sucessivas para tratamento, além de acompanhamento ultrassonográfico, com periodicidade baseada no grau de anemia e na estimativa de taxa de hemólise.(15,59)

Sabe-se que após a transfusão intraútero (TIU) perdemos o Doppler de ACM como bom parâmetro para determinação de anemia grave, já que a presença de hemácias de adulto na circulação fetal muda a viscosidade sanguínea, alterando o padrão de velocidade.(17)

### **As complicações neonatais da Doença Hemolítica Perinatal**

Do ponto de vista neonatal, um recém nato pode apresentar uma doença hemolítica leve, autolimitada, com hiperbilirrubinemia discreta nas primeiras 24 horas de vida, em casos mais moderados, anemia sintomática, com taquicardia e letargia mas sem sinais de colapso circulatório, ou até anemia grave com insuficiência cardíaca e choque, necessitando de intervenção invasiva imediata ao nascimento naqueles recém natos já hidróticos no período fetal.(61–63)

Como a história natural da doença implica em prolongar a hemólise no período neonatal devido à manutenção dos anticorpos circulantes caso não seja instituído tratamento, os níveis de bilirrubina indireta (não conjugada) aumentam, podendo até chegar a níveis tóxicos para o sistema nervoso central do neonato, atravessando a barreira hematoencefálica e depositando-se nos núcleos cerebrais, levando ao quadro chamado de encefalopatia bilirrubínica.(23,55,63,64) O termo Kernicterus se refere à forma crônica da doença e caracteriza por perda auditiva,

alterações motoras, alterações visuais, distonias e déficits motores, sequelas clínicas permanentes resultantes da toxicidade da bilirrubina. (22,23,65)

A avaliação da gravidade de doença do recém-nascido depende da avaliação clínica e também da dosagem sérica da bilirrubina total, que reflete a dosagem de bilirrubina indireta, e do hematócrito, além do cálculo da velocidade de hemólise. A terapia convencional consiste na fototerapia e, nos casos mais graves, na exsanguineotransfusão.(22) Alguns estudos discutem também o uso da imunoglobulina anti-Rh(D) na terapêutica neonatal.(66)

A sobrevida perinatal em gestações acometidas pela aloimunização Rh varia quando considerados fatores como experiência da equipe envolvida e severidade da doença. No nosso meio, o IFF/Fiocruz mostra uma mortalidade perinatal de 4,3% nas gestações aloimunizadas, com 1,7% de natimortalidade e 2,6% de neomortalidade entre 2006 e 2009.(41) A longo prazo, o prognóstico é bastante satisfatório; contudo, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e hipoacuidade auditiva neurossensorial (41,66,67) são mais comuns em fetos acometidos pela DHPN.

Por sua vez, a realização de exsanguineotransfusão apresenta alta incidência de eventos adversos, como alterações metabólicas, plaquetopenia, sepse, descompensação cardiorrespiratória e mortalidade associada ao procedimento de cerca de 0,7%.(24)

### **O risco de anemia fetal e neonatal**

Toda gestação de mãe Rh negativo com coombs indireto positivo e feto Rh positivo está sob risco de anemia fetal e neonatal. Na prática clínica, neste contexto, habitualmente não se classificam estas gestações como de risco baixo ou alto. Ainda assim, sabe-se que alguns fatores estão associados com maior risco de anemia grave, avaliado com base em um maior risco de realização de exsanguíneotransfusão, como a realização de TIU durante a gestação. (43) Também, a história obstétrica materna tem relação importante com a gravidade do quadro fetal e neonatal: história de natimortalidade, morte neonatal, hidropsia, TIU e exsanguíneotransfusão em gestações anteriores se associam com um maior risco de anemia grave na gestação atual. (68)

### **A decisão do melhor momento para nascimento**

O nascimento de um concepto de uma paciente aloimunizada é um tema controverso e a literatura é limitada quanto a este assunto.(69) Não há evidências de alta qualidade para determinar o momento ótimo para o parto de um feto sob risco de anemia ou mesmo para aqueles com anemia confirmada recebendo tratamento para tal.(59)

A recomendação para gestações sem sinais de anemia fetal moderada a grave na maioria dos protocolos de assistência à gestante aloimunizada é que se programe o parto entre 37 e 38 semanas de gestação.(45,59,69) O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda esta idade gestacional nos



casos em que a história obstétrica e testes antenatais indicam apenas anemia leve e destaca ainda que pode-se considerar parto antes se a maturidade pulmonar fetal for confirmada por amniocentese.(69) O Colégio Real de Obstetrícia e Ginecologia e a Sociedade para Medicina Materno-Fetal, com recomendações mais recentes, também descrevem a mesma recomendação: se sem sinais de anemia moderada a grave e anticorpos estáveis: 37 a 38 semanas, considerando antes disso caso anticorpos em elevação.(45,59)

Nos casos com anemia grave, com indicação de transfusão intra útero, é recomendado programar o nascimento para garantir que o feto não estará muito anêmico ao nascimento, o que é decidido com base no momento em que foi realizada a transfusão e da taxa estimada de queda da hemoglobina fetal.(15,59) Quando há necessidade de múltiplos procedimentos invasivos deve-se pesar os riscos de punções do cordão repetidas e transfusões versus os riscos da prematuridade. O ACOG pondera que, considerando a taxa de sobrevivência acima de 32 semanas de cerca de 95%, é prudente planejar os procedimentos para que a última transfusão ocorra por volta de 30 a 32 semanas de gestação, com nascimento entre 32 e 34 semanas, após administração de corticoide. No entanto sabe-se que alguns autores recomendam TIU até 36 semanas quando possível, para reduzir morbidade neonatal, com parto programado para 37-38 semanas.(69)

## As complicações da Prematuridade

São bem conhecidas as diversas complicações relacionadas à prematuridade, mas apenas mais recentemente têm se dado especial atenção à faixa de idade gestacional que configura prematuridade tardia (PT), entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias. (28,29,70) O interesse crescente neste tema tem relação direta com o aumento na sua incidência a nível mundial – nos Estados Unidos, por exemplo, cerca de 74% dos prematuros se enquadram dentro da prematuridade tardia e estes configuram cerca de 8% do total de nascimentos.(71) Muitos fatores podem estar contribuindo para esse aumento, mas alguns estudos destacam o aumento das taxas de cesariana e de indução do parto.(26) As mudanças ocorridas no manejo obstétrico, como o aumento na vigilância de condições maternas, fetais e placentárias resultaram em um maior número de partos indicados (indução do trabalho de parto e cesariana), uma vez que um prognóstico pior é esperado caso essas gestações continuem. (26,29)

Comparados com neonatos a termo, os pré-termo tardios apresentam maior morbidade neonatal e pós-natal, como síndrome de estresse respiratório, instabilidade térmica, hipoglicemia, kernicterus, apneia e problemas na alimentação.(28) A taxa de reinternação após a alta neonatal também é superior, assim como a mortalidade neonatal e pós-neonatal. Um estudo retrospectivo com apenas prematuros tardios de baixo risco mostrou um maior risco de icterícia com necessidade de fototerapia (18 *versus* 2,5%), sepse (0.4 *versus* 0.044%), síndrome respiratória (4.2 *versus* 0.1%), hipoglicemia (6.8 *versus* 0.4%) e hemorragia intraventricular (0.2 *versus* 0.02%).(30) Outro estudo americano, de base

populacional, comparou os desfechos perinatais de 26.170 neonatos com prematuridade tardia e 377.638 no termo, usando informações dos registros de nascidos vivos, declarações de óbitos e registro de alta hospitalar e mostrou que a morbidade foi 7 vezes maior entre os prematuros (22 versus 3%) e que a morbidade dobrou para cada idade gestacional inferior a 38 semanas. Além disso, a morbidade aumentou 10-14 vezes quando outro fator de risco para morbidade neonatal estava presente quando comparado com os recém-natos a termo com mesmo fator de risco. Consequências em longo prazo também estão cada vez mais descritas na literatura, principalmente em relação ao desenvolvimento neurológico.(28,30,31)

## **5. Método**

### **Desenho do Estudo**

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, com obtenção dos dados por análise dos prontuários das mães e dos recém natos.

### **População**

A população estudada consiste em gestações de baixo risco para anemia neonatal assistidas no Área de Atenção à Gestante do IFF/Fiocruz com parto nesta instituição no período compreendido entre primeiro de janeiro de 2004 e trinta e um de dezembro de 2014.

Determinou-se então como critérios de inclusão:

- Gestantes com resultado do teste de Coombs Indireto positivo, anti-D, realizado no IFF/Fiocruz e com baixo risco de anemia neonatal, definida com base na ausência de fatores de risco na história obstétrica materna - história de natimortalidade, neomortalidade, hidropsia, exsanguineotransfusão ou TIU em gestação anterior - e das seguintes alterações pré natais na gestação atual: alteração do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média (ACM), realização de transfusão intraútero (TIU), hidropsia, ascite isolada, crescimento intrauterino restrito (CIUR) e/ou outras alterações à ultrassonografia.

- Recém-nascidos (RN) vivos, com nascimento no IFF/Fiocruz no período compreendido entre primeiro de janeiro de 2004 e trinta e um de dezembro de 2014.

Tendo a intenção de avaliar desfechos perinatais e neonatais, totalmente dependentes de doenças de base do concepto e das condutas obstétricas, fica claro que algumas condições poderiam influenciar a análise, por serem pouco frequentes, não se justificariam análises de subgrupos. Sendo assim, foram utilizados como critérios de exclusão: gestação gemelar, cromossomopatias, malformações e infecções congênitas.

Os casos que apresentavam histórico da gestação com dados incompletos foram considerados como perdas: prontuários maternos ou do RN não encontrados; prontuário materno encontrado, mas sem dados referentes à idade gestacional calculada pela DUM e/ou por ultrassonografia com menos de 18 semanas, à história obstétrica relacionada a doença hemolítica ou ao acompanhamento fetal quando este foi indicado; e prontuário do RN encontrado, mas sem registro no resumo de alta ou resumo da doença hemolítica ou ao longo das evoluções que deixasse claro a realização ou não de exsanguineotransfusão e/ou transfusão durante a internação.

### **A definição de baixo e alto risco para anemia neonatal**

É importante levar em consideração que dada uma população de gestantes aloimunizadas, todas portanto com risco de anemia fetal e neonatal, não se tem um risco absolutamente uniforme: há fatores que sugerem um maior risco para anemia

grave. Dentro do contexto de definição do momento do nascimento é indiscutível que casos muito graves de doença hemolítica perinatal terão indicação de nascimento prematuro. Considerando isso, optamos por incluir em nossa análise apenas as gestações que chamamos de baixo risco para anemia neonatal: gestações com aloimunização Rh(D) mas sem características conhecidamente relacionadas a maior gravidade da doença na gestação atual. Definimos então que deveriam estar ausentes: alteração do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média (ACM), realização de transfusão intraútero (TIU), hidropsia, ascite isolada, crescimento intrauterino restrito (CIUR), outras alterações à ultrassonografia e/ou história de natimortalidade, neomortalidade, hidropsia, exsanguineotransfusão ou TIU em gestação anterior.

### **Variáveis e Instrumentos**

Foi desenvolvida uma ficha de coleta de dados, sendo que cada ficha se refere a uma gestação, com dados do binômio mãe-neonato (Anexo 1). O armazenamento dos dados foi feito em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), desenvolvida especialmente para o estudo. Esta inclui cinco grupos de variáveis: identificação materna; dados do pré-natal, incluindo a história obstétrica e o acompanhamento fetal; dados do parto; dados da sala de parto e dados do acompanhamento neonatal hospitalar.

Dentro dos dados do pré-natal coletamos as informações sobre a história obstétrica, em especial aquelas relacionadas à doença hemolítica e à

prematuridade: antecedente de natimortalidade, neomortalidade, hidropsia, fototerapia, exsanguineotransfusão, TIU e prematuridade e sobre a avaliação fetal, incluindo realização de doppler da artéria cerebral média, número de avaliações, maior múltiplo da mediana do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média (PV ACM), presença ou não de hidropsia ou ascite isolada e realização de transfusão intrauterina (TIU) . Foi registrada também a presença de comorbidades, já que estas podem determinar a necessidade de um parto pré-termo independentemente da doença hemolítica.

Os dados do parto incluem a idade gestacional (IG) ao nascimento e o motivo da interrupção da gestação. A idade gestacional ao nascimento foi calculada pela data da última menstruação (DUM) ou por ultrassonografia (US) realizada com até 18 semanas, naqueles casos com diferença maior que sete dias entre os cálculos pelas diferentes datas (DUM e US).

Entre os dados do acompanhamento neonatal hospitalar buscamos: o valor do hematócrito ao nascimento, a realização de exsanguineotransfusão, necessidade de transfusão e tempo de internação na instituição e na unidade de tratamento intensivo (UTI).

### **Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada através do pacote estatístico Stata, versão 13.

Foi realizada uma análise exploratória das principais razões para a antecipação do parto, tanto no grupo pré termo quanto no grupo de nascidos a

termo. Foi avaliada a proporção de casos em que a indicação a interrupção ocorreu exclusivamente pela Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) e quais foram as indicações nos outros casos, e calculada a frequência de prematuridade na população do estudo. Foram descritas as características maternas e do acompanhamento pré natal: paridade, idade gestacional no início do pré-natal no Instituto, título do maior Coombs Indireto e realização ou não do doppler da artéria cerebral média dentro destes grupos.

Para comparar os valores do maior múltiplo da mediana do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média entre o grupo de nascidos a termo e os pré-termo foi calculada a média e desvio padrão deste parâmetro em cada grupo e realizada a comparação através do Teste T de Student. Realizada também análise exploratória de possíveis pontos de corte com associação com a determinação do parto pré-termo, comparando a proporção de resultados acima de cada ponto de corte em cada grupo através do teste do Qui Quadrado. A diferença entre hematócrito ao nascimento entre os grupos foi realizada calculando-se a média deste parâmetro entre os nascidos a termo e os nascidos pré termo e comparando-as através do Teste T de Student. Diferenças estatisticamente significativas foram consideradas a partir de um nível de significância de 5% para ambos os testes. A verificação da existência de correlação entre o maior múltiplo da mediana do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média e o valor do hematócrito ao nascimento nos grupos de recém nascidos a termo e pré termo foi realizada através de regressão linear, com cada RN, nascido a termo e prematuro, plotado dentro de um gráfico com MoM PV ACM x hematócrito ao nascimento.



## **Aspectos Éticos**

Este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa para sua avaliação com o pedido de isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de levantamento de dados em prontuários seguir resolução 466/2012, e foi aprovado. Está registrado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP) sob o número 23124313.3.0000.5269 (CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética).

A equipe desta pesquisa se compromete a respeitar a confidencialidade dos sujeitos, seguindo as recomendações da resolução 39/2011, que se refere ao uso de dados de prontuários. A privacidade dos pacientes será preservada, as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão e só serão divulgadas de forma anônima, evitando-se o uso de iniciais ou qualquer outra indicação que facilite a identificação do sujeito da pesquisa. A identificação das pacientes será realizada a partir do número do prontuário, o qual será recodificado para garantia do sigilo das informações do paciente. A confidencialidade dos dados será garantida pelo pesquisador principal pelo armazenamento dos dados da pesquisa em local de acesso restrito.

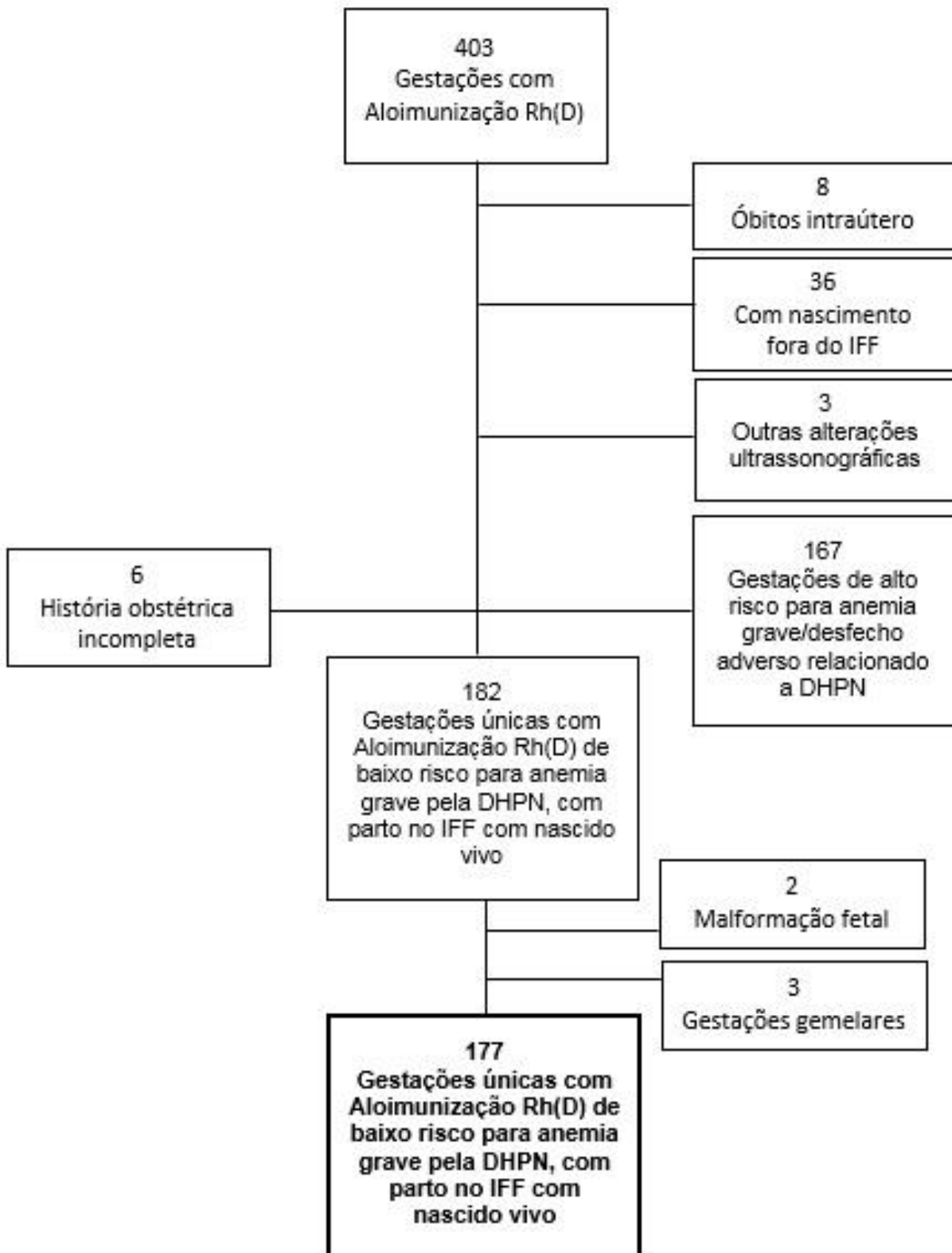
## 6. Resultados

Durante o período compreendido entre primeiro de janeiro de 2004 e trinta e um de dezembro de 2014 foram assistidas na Área de Atenção à Gestante do IFF/Fiocruz quatrocentas e três gestações com mãe Rh negativo e com coombs indireto positivo. Destas, trinta e seis tiveram parto fora da instituição, oito apresentaram óbito fetal intraútero, 167 foram classificadas como gestações com alto risco para anemia fetal, três casos apresentavam alterações ultrassonográficas fetais – dois fetos com crescimento intrauterino restrito e um feto com variz de veia umbilical e esplenomegalia e seis gestações não puderam ser classificadas em baixo ou alto risco por falta de dados suficientes sobre a história obstétrica materna e/ou acompanhamento fetal durante o pré natal estando fora dos critérios de inclusão.

Entre as 182 gestações únicas com aloimunização Rh(D), baixo risco para anemia grave pela DHPN e parto no IFF/FIOCRUZ com nascido vivo haviam duas com malformação fetal e três gestações gemelares, excluídas do estudo.

A população do estudo consiste então em 177 gestações de baixo risco para anemia fetal e neonatal decorrente da Doença Hemolítica Perinatal com parto de nascido vivo no IFF. (figura 1) O número de casos sob baixo risco de anemia variou entre 8 e 25 por ano, com média de 16 casos e redução progressiva de 2010 até 2014.

Figura 2– Fluxograma mostrando a origem da população do estudo



A idade materna na data do parto variou entre 15 e 45 anos, com média de 29,89 anos (IC95% 28,89-30,88). Seis pacientes (3,39% IC95% 1,25-7,23) eram primigestas, cinquenta e cinco (31,07% IC95% 24,34 – 38,45) estavam na sua segunda gestação e cento e dezesseis (65,54% IC95% 58,04-72,51) tinham 2 ou mais gestações anteriores. No primeiro atendimento no IFF/Fiocruz, oitenta e uma pacientes (45,76%) já apresentavam coombs indireto prévio igual ou maior que 1:16. Ao longo do acompanhamento pré natal, cento e quarenta (79,1%) apresentaram coombs indireto igual ou maior que 1:16. Noventa e seis pacientes fizeram avaliação de anemia fetal através do doppler da artéria cerebral média, 68,57% daquelas com CI maior ou igual a 1:16. Cento e vinte sete pacientes (71,75%) foram atendidas pela primeira vez no pré natal no IFF/Fiocruz com menos de 35 semanas.

#### **Prevalência de prematuridade e indicações da antecipação do parto entre as gestações de baixo risco para anemia grave pela DHPN**

Houve parto prematuro em 63 gestações, correspondendo a uma prevalência de prematuridade de 35,59% (IC95% 28,55-43,12) entre as gestações de baixo risco para anemia grave pela DHPN nascidos no IFF/Fiocruz entre 2004 e 2014. Cento e trinta e sete gestações tiveram a antecipação do parto indicada exclusivamente pela doença hemolítica, o que representa 77,40% (IC95% 70,52-83,34) dos casos (tabela 1).

Entre os nascimentos com menos de 37 semanas, 44 (69,84% IC95% 56,98-80,77) foram indicados exclusivamente pela doença hemolítica. Entre os 19 restantes, 9 foram indicados por elevação da pressão arterial, 9 ocorreram por trabalho de parto espontâneo/ruptura prematura de membranas amnióticas e 1 foi indicado por oligodramnia.

Tabela 1 – Indicação do parto por DHPN

	Nascimento a termo	Nascimento pré termo	Total
Parto indicado exclusivamente pela DHPN	93	44	137
Trabalho de parto espontâneo ou indicado por outra patologia não DHPN	21	19	40
Total	114	63	177

Os mesmos 44 nascimentos prematuros por indicação exclusivamente atribuída à doença hemolítica representam 24,86% (IC95% 18,68-31,90) de todas as gestações consideradas de baixo risco para anemia grave.

Entre os nascimentos a termo, 93 foram indicados exclusivamente pela doença hemolítica, 13 ocorreram por trabalho de parto espontâneo/ruptura prematura de membranas amnióticas, 5 foram indicados por elevação da pressão

arterial, 1 por descolamento prematuro de placenta, 1 por sofrimento fetal agudo e 1 por gestação prolongada.

### **O valor do maior Múltiplo da Mediana do Pico de Velocidade Sistólica na Artéria Cerebral Média (MoM PV ACM)**

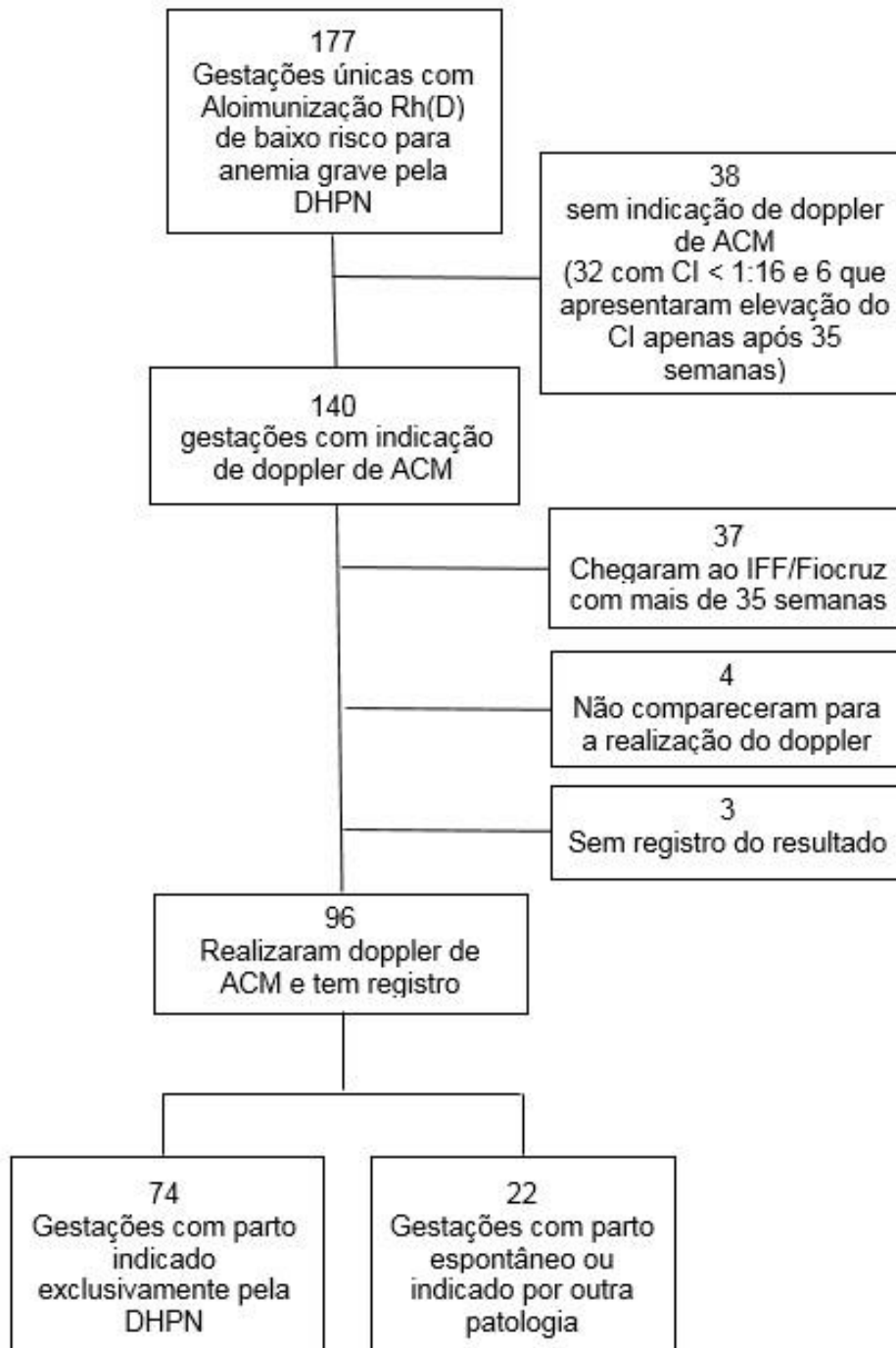
Em cento e quarenta gestações haveria indicação de acompanhamento fetal com doppler da artéria cerebral média para avaliação do pico de velocidade sistólica, representando 79,1% das gestações de baixo risco para anemia. Destas, 37 (26,42%) não realizaram doppler por terem chegado para primeiro atendimento no IFF/Fiocruz com mais de 35 semanas de idade gestacional, 4 (2,86%) não compareceram para realização do doppler e 3 (2,14%) não tinham registro dos resultados no prontuário. Noventa e seis gestantes (68,57%) realizaram acompanhamento com avaliação do PV ACM através da dopplerfluxometria com resultados registrados adequadamente no prontuário (Figura 2).

Entre as 96 gestações acompanhadas com dopplerfluxometria, 74 (77,08%) tiveram a antecipação do parto indicada pela DHPN. O início das avaliações variou entre 17 e 34 semanas, com média de 27 semanas, e o número de avaliações entre 1 e 13, com média de 6 avaliações.

Quarenta das gestações com acompanhamento com dopplerfluxometria e antecipação do parto indicada exclusivamente pela DHPN nasceram a termo (54,05%) e trinta e quatro pré termo (45,95%). A média do maior MoM PV ACM no grupo dos nascidos a termo foi de 1,31 (IC95% 1,27-1,35) e no grupo dos nascidos pré termo, 1,35 (IC95% 1,29-1,40). Apesar da média do maior MoM PV ACM maior

entre os nascidos pré termo, a comparação entre as médias nos dois grupos através do teste T de Student não mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p$  valor 0,8527).

Figura 2 – Gestações em que foi realizado acompanhamento com doppler de ACM



Avaliando diferentes pontos de corte do MoM PV ACM, foi encontrada diferença entre a proporção de casos com maior MoM PV ACM maior que 1,30 entre as gestações com nascimento a termo e as pré termo. A comparação das proporções de casos com maior MoM PV ACM maior que 1,30 entre os RN a termo e os pré termo através do teste do Qui Quadrado mostrou diferença estatisticamente significativa. (p valor<0,05).

### **O hematócrito ao nascimento nas gestações de baixo risco para anemia grave pela DHPN**

Considerando todos os 137 RN que tiveram antecipação do parto indicada pela DHPN, a média do hematócrito ao nascimento foi de 48,07 (IC95% 45,50-50,93). Foi observada diferença entre a média entre os 93 RN a termo: 50,24 (IC95% 46,91-53,56) e os 44 RN pré termo: 44,07 (39,70-48,44). A comparação através do teste T de Student mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p-valor<0,05).

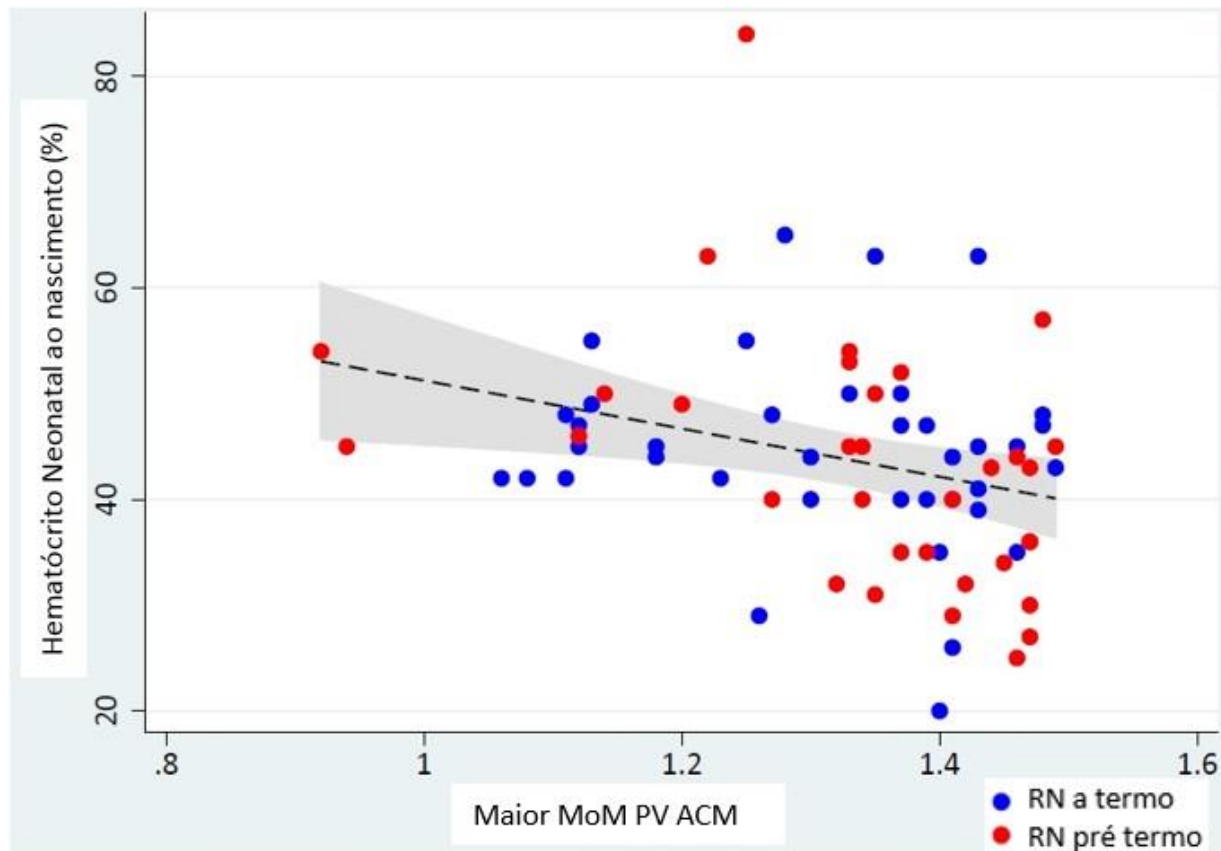
### **Correlação entre o maior MoM PV ACM e o hematócrito ao nascimento nas gestações de baixo risco para anemia grave pela DHPN com nascimento a termo e pré termo**

Foi realizada avaliação da correlação entre o maior MoM PV ACM e o hematócrito ao nascimento de cada RN, pré termo e a termo, através de análise gráfica com diagrama de dispersão e regressão linear (figura 3). Há correlação



inversamente proporcional do maior MoM PV ACM com o hematócrito ao nascimento na população estudada, com significância estatística (p valor 0,01).

Figura 1 – Correlação entre o maior MoM PV ACM e o hematócrito ao nascimento para os RN a termo e pré-termo



É possível observar no gráfico que os pontos vermelhos, que correspondem aos RN pré termo, tendem a estar mais próximos da curva, com uma correlação inversa mais clara entre hematócrito e maior MoM PV ACM, enquanto os pontos azuis, referentes aos RN a termo, parecem mais dispersos. Há também proporcionalmente mais RN pré termo na região inferior direita do gráfico, com MoM PV ACM mais alto e hematócrito correspondente mais baixo.

## 7. Discussão

Investigar de forma objetiva se algumas gestações dentro do grupo de gestantes aloimunizadas Rh (D) classificadas como baixo risco de anemia são interrompidas antes do necessário é algo complexo. Determinar se um recém nato prematuro apresentaria melhores desfechos ganhando mais tempo intraútero por redução de complicações da prematuridade ou piores devido a piora da gravidade da doença hemolítica com o progredir da gestação, seria algo impossível retrospectivamente e eticamente inaceitável prospectivamente à luz dos conhecimentos atuais.

Ao analisar os 177 casos considerados de baixo risco, percebemos que a frequência de prematuridade é importante, mas talvez não tão alta quanto imaginávamos com base na impressão vinda da prática clínica e de estudos posteriores com casos de DHPN sem divisão pela extratificação de risco.(9,42,44,72) A incidência de parto prematuro espontâneo ou indicado por outras causas não DHPN foi semelhante ao conhecido da população geral, cerca de 10%.(25,73,74) A prevalência de prematuridade por DHPN na população de baixo risco foi de 24,86%, todos na faixa de prematuridade tardia, entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias. Os relatos de proporção de induções com menos de 37 semanas nos primeiros anos após a proposta desta conduta no manejo da DHPN variam entre 46 e 60% e mesmo assim com taxa de mortalidade alta.(42,44) Logicamente o maior conhecimento sobre a DHPN e o surgimento de novos métodos de vigilância e tratamento fetal permitiram que a seleção dos casos candidatos a antecipação do parto passasse a ser realizada com mais

direcionamento (17,46), o que contribuiu para a redução da proporção de prematuros e ao mesmo tempo da mortalidade fetal e neonatal por DHPN. Além disso, estes estudos incluem gestações de alto e baixo risco para anemia, implicando em uma proporção maior de prematuros imposta pelos casos mais graves do grupo de alto risco.

A média de idade gestacional ao nascimento na população estudada, entre aqueles com parto indicado exclusivamente por DHPN, foi de 37 semanas e 2 dias, maior que em estudo anterior realizado no IFF/FIOCRUZ por Sá e cols que encontraram uma média de 36 semanas.(74) A diferença muito provavelmente se deve ao estudo anterior incluir toda a população de gestações com aloimunização, com proporção importante de casos de alto risco e 32% de TIU, e não exclusivamente o grupo de baixo risco, além de abranger um período de tempo anterior, entre 1995 e 2005.

Talvez individualmente o nascimento prematuro em uma gestação com uma patologia, mas considerada sem critérios de gravidade, chame mais atenção na prática do que seria justificável, principalmente considerando que o rótulo de *baixo risco* para anemia pela DHPN não significa sem risco. Sem risco seriam apenas aquelas gestações com fetos Rh negativos, cerca de 10% dos casos. Estes mereceriam um estudo a parte, principalmente se lembrarmos que atualmente em muitos locais está disponível teste não invasivo para determinação do Rh fetal e prevenção de intervenções desnecessárias, antecipação do parto e custos injustificados na população fora de risco para anemia.(54,75)

A diferença observada entre os valores do MoM PV ACM entre os grupos estudados mostra que mesmo no grupo de baixo risco a decisão por antecipar o parto tem envolvido o resultado da dopplerfluxometria da ACM. Considerando que estamos lidando com informação retrospectiva, pode-se imaginar que aqueles casos de baixo risco em que a gestação foi interrompida com menos de 37 semanas, com parto pré termo, apresentavam alguma característica clínica ou do acompanhamento do Doppler que sugeria anemia mais grave, o que é confirmado pelo achado da média mais alta do MoM PVS ACM: naqueles casos com PVS ACM  $< 1,3\text{MoM}$  houve maior chance de opção por aguardar o termo para interrupção da gestação. Provavelmente esta diferença ficaria mais clara se tivéssemos comparado a inclinação da curva esperada ao relacionar diversos valores de PVS ACM ao doppler do mesmo feto, já que sabe-se que a tendência da curva no gráfico de PVS ACM por idade gestacional também é um parâmetro que pode participar da decisão pelo momento de nascimento. (76)

Apesar de a população incluir apenas casos sem sinais de anemia grave, o grupo das gestações que foram interrompidas exclusivamente pela DHPN com menos de 37 semanas apresentava uma maior proporção de casos com PV ACM  $> 1,30\text{MoM}$ , sugerindo uma relativa maior gravidade de anemia, o que foi reforçado pela diferença entre a média dos hematócritos ao nascimento entre os dois grupos. Em estudos anteriores valores acima de 1,29 vezes a mediana foram considerados como sugestivos de anemia leve, enquanto valores acima de 1,50 representariam anemia moderada e acima de 1,55, anemia grave.(15)

O fato de os recém nascidos pré termo nesta população terem hematócrito mais baixo ao nascimento que os nascidos a termo sugere que esses apresentavam doença comparativamente mais grave, corroborando a opção por interrupção mais precoce. Ainda assim, é importante considerar que a média do hematócrito em ambos os grupos, ainda que diferente, está dentro dos valores de referência normais para hematócrito ao nascimento, com a dos nascidos a termo mais próxima da média e a dos pré termo mais próxima ao limite inferior da normalidade.(77)

A correlação entre MoM PV ACM e hematócrito ao nascimento com significância estatística na regressão linear comprova que esta avaliação antenatal é um bom método para predição do hematócrito ao nascimento em nossa população e a análise gráfica deixa claro que apesar da média do hematócrito mesmo entre os prematuros estar dentro da normalidade, há heterogeneidade desses valores, com uma proporção maior de prematuros com hematócrito abaixo de 40% quando comparados aos nascidos a termo.

A correlação histórica original de hematócrito com PVS ACM, realizada para validação do doppler de ACM como método de detecção de anemia, não levava em consideração o hematócrito ao nascimento e sim aquele na amostra da cordocentese realizada nos fetos com indicação do procedimento devido a doppler de ACM alterado. Mari e cols utilizaram o múltiplo do erro padrão do PVS ACM para a IG e o múltiplo do desvio padrão do hematócrito para a IG para comparação. (16) Neste estudo, avaliando a população de baixo risco, que portanto não teve indicação de TIU ao longo da gestação, a escolha do parâmetro hematócrito ao nascimento não justificaria o uso de múltiplo da mediana, já que a extensão dos

limites de idade gestacional ao nascimento neste grupo não seria grande e a diferença de valores normais de hematócrito entre 34 e 40 semanas é muito pequena.<sup>(77)</sup> O valor absoluto do PVS ACM por outro lado tem maior variação a cada semana de idade gestacional e é mais bem representado pelo múltiplo da mediana em relação à curva do PVS ACM por idade gestacional (15,16). O intervalo de tempo entre a última avaliação do PVS ACM através do doppler e o nascimento não foi avaliado em nosso estudo, mas sabe-se que foi variável, o que pode representar limitação para a correlação realizada. É provável que por essa razão os casos com nascimento prematuro no gráfico (figura 1) se mostrem menos dispersos que os casos com nascimento a termo, já que nos primeiros este intervalo entre a última avaliação do PVS ACM e a avaliação do hematócrito foi menor e mais uniforme.

Outras limitações deste estudo incluem o período de tempo incluído, que ainda que tenha permitido um maior número de casos, representa também uma maior heterogeneidade de condutas ao longo dos anos e aquelas relacionadas a um estudo retrospectivo com análise de prontuários. Também o fato de a população com coombs indireto fora da faixa indicativa de realização de doppler de ACM ter sido incluída e contribuir quase somente para a população com nascimento a termo pode ter contribuído para uma maior diferença entre a média do hematócrito entre os grupos. A opção por inclusão de todas as gestações com parto no IFF/FIOCRUZ, independentemente de inteiramente acompanhadas no IFF/Fiocruz ou com chegada tardia na unidade, prejudica as inferências em relação a adequação das condutas do serviço, já que essas últimas representam em sua maioria pacientes

que teriam indicação de doppler de ACM e não o fizeram e, ou tiveram indicação mais precoce por falta de parâmetro para avaliação da anemia ou nasceram a termo simplesmente por terem chegado ao serviço com mais de 37 semanas e não por uma decisão embasada no acompanhamento pré-natal.

Apesar de suas limitações, esses resultados sugerem que mesmo no grupo de baixo risco para anemia, sem doppler alterado no sentido de indicação de TIU, provavelmente há uma proporção de casos que se beneficiam do nascimento prematuro para parada da progressão da doença intra-útero e instituição precoce de tratamento neonatal e que a dopplerfluxometria da ACM pode ser útil na identificação destes casos.

Ainda que os resultados deste trabalho não possam confirmar, sugerem que, na população de baixo risco, um ponto de corte diferente daquele utilizado para indicação de transfusão intra útero possa identificar os fetos que se beneficiariam do nascimento prematuro. Talvez o PV ACM < 1,30MoM permita extratificar as gestações com risco de anemia muito baixo, em que o parto prematuro se encontraria injustificável. O conhecimento de parâmetros mais objetivos para identificação dos fetos com indicação de interrupção da gestação ainda no período pré termo é essencial em se tratando de uma doença que se tornará cada vez menos frequente com a melhora da administração da profilaxia e, portanto, com cada vez menos especialistas. A avaliação da evolução dos valores do MoM PV ACM ao longo do acompanhamento antenatal, ainda que não analisada neste estudo, provavelmente poderia contribuir para esta identificação.

## 8. Conclusões

As gestações sob risco de anemia fetal pela doença hemolítica perinatal constituem um grupo heterogêneo em relação à gravidade e é importante considerar isto durante o acompanhamento pré natal e a determinação do momento do parto.

Fica claro que a assistência perinatal às gestantes aloimunizadas deve ser individualizada e que, ainda que exista certo delineamento da conduta por diversos protocolos, a determinação do momento do parto ainda envolve detalhes melhor avaliados por especialista.

A descrição de parâmetros mais objetivos para a definição da necessidade de antecipação do parto na população de baixo risco se faz necessária mas ainda não é bem descrita na literatura. Talvez dopplerfluxometria da ACM, com determinação de um ponto de corte diferente daquele utilizado para indicação de transfusão intra útero, possa identificar os fetos que se beneficiariam do nascimento prematuro dentro do grupo de baixo risco.

A assistência prestada no IFF parece ter sido eficiente em determinar o melhor momento para o nascimento, com uma taxa de prematuridade importante, mas aparentemente representada realmente por casos com maior gravidade de doença.



## 9. Bibliografia

1. Nicholson JM, Kellar LC, Kellar GM. The impact of the interaction between increasing gestational age and obstetrical risk on birth outcomes: evidence of a varying optimal time of delivery. *J Perinatol.* julho de 2006;26(7):392–402.
2. Frank A Manning. *Medicina Fetal: Perfil Biofísico Princípios e Aplicabilidade Clínica.* Revinter; 2000.
3. Ministério da Saúde. *Síntese de Evidências para Políticas de Saúde: Mortalidade Perinatal [Internet].* 1ª. Brasília; 2012. Disponível em: <http://brasil.evipnet.org/>
4. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of Indicated Late-Preterm and Early-Term Birth: *Obstet Gynecol.* agosto de 2011;118(2, Part 1):323–33.
5. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. *Born too soon: the global action report on preterm birth [Internet].* 2012 [citado 10 de julho de 2016]. Disponível em: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf)
6. Bruce Chown. The Place of Early Induction in the Management of Erythroblastosis Fetalis. 15 de fevereiro de 1958;78(4):252–6.
7. Kelsall GA, Vos GH, Kirk RL. Case for induction of labour in treatment of Haemolytic Disease of the Newborn. *Br Med J.* 23 de agosto de 1958;468–73.
8. Fischer OD. Influence of selective induction of labor on mortality in haemolytic disease of the newborn. *Br Med J.* 16 de março de 1957;615–7.
9. Boggs TR, Moore John, Israel SL. Early Termination of Pregnancy in Rh Sensitization. *Obstet Gynecol.* março de 1963;21(3):334–8.
10. Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. dezembro de 1961;82:1359–70.
11. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J.* 1963;2(5365):1107.
12. Pattison NS, Roberts AB, Mantel N. Intrauterine fetal transfusion, 1963-90. *Ultrasound Obst Gynecol.* 1992;2:329–32.
13. Rodeck CH, Campbell S. Sampling pure fetal blood by fetoscopy in second trimester of pregnancy. *Br Med J.* 1978;2(6139):728–730.

14. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood, sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 15 de novembro de 1985;153:655–60.
15. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise Jr KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9–14.
16. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad A, Pirhonen J, Jones D, Ludomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with doppler US in pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obst Gynecol.* 1995;5:400–5.
17. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):600–611.
18. Verduin EP, Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Schonewille H, van Kamp IL, et al. Long-Term follow up after intra-Uterine transfusionS; the LOTUS study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10(1):77.
19. Gilstrap LC, Christensen R, Clewell WH. Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA.* fevereiro de 1995;273(5):413–8.
20. Ward R. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* abril de 2003;110:8–16.
21. N. G. Evolving Trends: Hyperbilirubinemia Among Newborns Delivered to Rh Negative Mothers in Southern India. *J Clin Diagn Res [Internet].* 2013 [citado 3 de setembro de 2017]; Disponível em: [http://www.jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2013&volume=7&issue=11&page=2508&issn=0973-709x&id=3592](http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2013&volume=7&issue=11&page=2508&issn=0973-709x&id=3592)
22. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician.* 2014;89(11):873–878.
23. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res.* dezembro de 2013;74:86–100.
24. Sá CAM, Santos MCP, Carvalho M de, Moreira MEL. Eventos adversos associados à exsanguíneotransusão na doença hemolítica perinatal: experiência de dez anos. *Rev Paul Pediatr.* 2009;27(2):168–72.
25. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):S2.

26. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. 2004;329:4.
27. Engle WA. A Recommendation for the Definition of “Late Preterm” (Near-Term) and the Birth Weight–Gestational Age Classification System. *Semin Perinatol.* fevereiro de 2006;30(1):2–7.
28. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):374–e1.
29. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* junho de 2012;17(3):120–5.
30. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, and the Committee on Fetus and Newborn. “Late-Preterm” Infants: A Population at Risk. *PEDIATRICS.* 1º de dezembro de 2007;120(6):1390–401.
31. Loftin RW, Habli M, Snyder CC, Cormier CM, Lewis DF, DeFranco EA. Late Preterm Birth. *Rev Obstet Gynecol.* 2010;3(1):10–9.
32. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Born a Bit Too Early: Recent Trends in Late Preterm Births: (665292010-001) [Internet]. American Psychological Association; 2009 [citado 20 de abril de 2018]. Disponível em: <http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e665292010-001>
33. Bowman J. Thirty-five years of Rh prophylaxis. *Transfusion (Paris).* dezembro de 2003;43(12):1661–6.
34. Bowman J, Chown B, Lewis M, Pollock J. Rh isoimmunization, Manitoba, 1963-75. *CMA J.* 5 de fevereiro de 1977;116:282–4.
35. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1º de março de 2011;96(2):F84–5.
36. Dajak S, Roje D, Hašpl ŽH, Maglić PE. The importance of antenatal prevention of RhD immunisation in the first pregnancy. *Blood Transfus.* 2014;12(3):410.
37. Bowman J, Pollock J. Rh immunization in Manitoba: progress in prevention and management. *Canad Med J.* 15 de agosto de 1983;129:343–5.
38. Basu S, Kaur R, Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn - Current trends and perspectives.docx. *Asian J Transfus Sci.* janeiro de 2011;3–7.
39. Joseph KS, Kramer MS. The decline in Rh hemolytic disease: should Rh prophylaxis get all the credit? *Am J Public Health.* fevereiro de 1998;88(2):209–15.

40. Bolton-Maggs P, Davies T, Poles D, Cohen H. Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* junho de 2013;120(7):873–8.
41. Seidl V, others. Doença hemolítica perinatal: fatores de risco e abordagem terapêutica [Internet]. 2013 [citado 27 de junho de 2016]. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8313>
42. Boggs TR. SURVIVAL RATES IN RH SENSITIZATIONS:: 140 Interrupted Versus 141 Uninterrupted Pregnancies. *Pediatrics.* 1964;33(5):758–762.
43. Seidl V, Sá C, da Costa AC, Peixoto Filho F, Lopes Moreira ME. Risk Factors related to severe outcome in RhD Hemolytic Disease of the fetus and newborn. *Obstet Gynecol Int J.* 13 de abril de 2015;
44. Goluboff N, McKenzie JWA, Brown AB. Induction of Labour for Prevention of Stillbirth from Rh Hemolytic Disease. *Canad Med J.* 28 de dezembro de 1963;89:1313–9.
45. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The Management of women with red cell antibodies during pregnancy - Green-top Guideline n°65. maio de 2014;(1).
46. Belland L, Pollard J. Red Blood Cell Alloimmunization: Principles and Management in Pregnancy. *J Soc Obstet Gynaecol Can.* março de 2001;3:221–7.
47. Kerian K. Anti-M induced severe haemolytic disease of foetus and newborn in a Malay woman with recurrent pregnancy loss. [citado 3 de setembro de 2017]; Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/970a/960d7355c5d3f11352e87cde1718308a687c.pdf>
48. Erhabor O, Hassan M, Alhaji YB, Yakubu A, Buhari H. Kidd blood group phenotypes among pregnant women in Sokoto, North Western Nigeria. *Asian Pac J Trop Med.* setembro de 2014;7:S111–5.
49. Pitan C, Syed A, Murphy W, Akinlabi O, Finan A. Anti-S antibodies: an unusual cause of haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN). *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012006547.
50. Slootweg Y, Koelewijn J, van Kamp I, van der Bom J, Oepkes D, de Haas M. Third trimester screening for alloimmunisation in Rhc-negative pregnant women: evaluation of the Dutch national screening programme. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* maio de 2016;123(6):955–63.
51. Kent J, Farrel A, Soothill P. Routine administration of anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014; Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/87>

52. Boggione CT, Brajovich MEL, Mattaloni SM, Di Mónaco RA, Borrás SEG, Biondi CS, et al. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. *Blood Transfus.* 2017;15(1):66.
53. Papasavva T, Martin P, Legler TJ, Liasides M, Anastasiou G, Christofides A, et al. Prevalence of RhD status and clinical application of non-invasive prenatal determination of fetal RHD in maternal plasma: a 5 year experience in Cyprus. *BMC Res Notes* [Internet]. dezembro de 2016 [citado 3 de setembro de 2017];9(1). Disponível em: <http://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-016-2002-x>
54. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ.* 4 de setembro de 2014;349(sep04 3):g5243–g5243.
55. Birchenall KA, Illanes SE, Lopez F, Overton T, Liebling R, Soothill PW, et al. Neonatal outcomes of pregnancies affected by haemolytic disease of the foetus and newborn and managed with intrauterine transfusion: a service evaluation. *Blood Transfus.* 2013;11(4):548.
56. Lenza G, Chaves Netto H. Doença Hemolítica Perinatal, in: Chaves Netto, H. organizador. *Obstetrícia Básica.* São Paulo: Editora Atheneu; 2004. 851–8 p.
57. Insunza F A, Behnke G E, Carrillo T J. Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2011;76(3):188–206.
58. Baiocchi E, Nardoza LMM. aloimunizacao - Revista Brasileira de GO.pdf. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31:311–9.
59. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* junho de 2015;212(6):697–710.
60. Maisonneuve E, Jayot A, Friszer S, Castaigne V, Cynober E, Pernot F, et al. Accuracy of Middle Cerebral Artery Doppler Assessment between 34 and 37 Weeks in Fetuses with Red Cell Alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 10 de março de 2017 [citado 3 de maio de 2017]; Disponível em: <https://www.karger.com/?doi=10.1159/000456661>
61. Nandyal RR. Hemolytic Disease of the Newborn. *J Hematol Thromboembolic Dis* [Internet]. 2015 [citado 30 de março de 2018];03(02). Disponível em: <http://www.esciencecentral.org/journals/hemolytic-disease-of-the-newborn-2329-8790-1000203.php?aid=47723>
62. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol.* fevereiro de 1997;21(1):39–44.
63. Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(2):F83–F88.

64. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, van der Bom JG, van Klink JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol*. 3 de julho de 2017;10(7):607–16.
65. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Kumar P, Boo N-Y, Iskander IF, de Almeida MFB, et al. Management of late-preterm and term infants with hyperbilirubinaemia in resource-constrained settings. *BMC Pediatr* [Internet]. dezembro de 2015 [citado 11 de julho de 2016];15(1). Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/15/39>
66. van Klink JMM, van Veen SJ, Smits-Wintjens VEJ, Lindenburg ITM, Rijken M, Oepkes D, et al. Immunoglobulins in Neonates with Rhesus Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Long-Term Outcome in a Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther*. 3 de julho de 2015;39(3):209–13.
67. van Klink JMM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for fetal anemia. *Early Hum Dev*. setembro de 2011;87(9):589–93.
68. Lobato G, Soncini CS. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Arch Gynecol Obstet*. março de 2008;277(3):245–8.
69. American College of Obstetrics and Gynecology. American College of Obstetrics and Gynecology Practice Bulletin n° 75: Management of Alloimmunization During Pregnancy. agosto de 2006;
70. Fleischman AR, Oinuma M, Clark SL. Rethinking the Definition of “Term Pregnancy”: *Obstet Gynecol*. julho de 2010;116(1):136–9.
71. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Key findings. [citado 3 de maio de 2017]; Disponível em: [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5826/cdc\\_5826\\_DS1.pdf](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5826/cdc_5826_DS1.pdf)
72. Sá CAM, Santos MCP, Carvalho M de, Moreira MEL. Eventos adversos associados à exsanguíneotransusão na doença hemolítica perinatal: experiência de dez anos. *Rev Paul Pediatr*. junho de 2009;27(2):168–72.
73. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. Born too soon: the global action report on preterm birth [Internet]. 2012 [citado 23 de abril de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>
74. Silveira MF, Matijasevich A, Horta BL, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA, et al. Prevalência de nascimentos pré-termo por peso ao nascer: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública*. outubro de 2013;47(5):992–1003.
75. Picchiassi E, Di Renzo GC, Tarquini F, Bini V, Centra M, Pennacchi L, et al. Non-Invasive Prenatal **RHD** Genotyping Using Cell-Free Fetal DNA from Maternal Plasma: An Italian Experience. *Transfus Med Hemotherapy*. 2015;42(1):22–8.

76. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story: Opinion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* abril de 2005;25(4):323–30.
77. Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference Ranges for Hematocrit and Blood Hemoglobin Concentration During the Neonatal Period: Data From a Multihospital Health Care System. *PEDIATRICS* [Internet]. 23 de janeiro de 2009 [citado 16 de maio de 2018]; Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-2654>

## 10. Anexos

### Anexo 1 – Ficha de coleta de dados

A Assistência Perinatal às gestações de Mulheres Aloimunizadas Rh(D) sob Baixo Risco de Anemia Fetal decorrente da Doença Hemolítica Perinatal

Ficha de coleta de dados

Nº \_\_\_\_\_

#### Identificação

1. Prontuário \_\_\_\_\_
2. Data de Nascimento : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
3. Escolaridade: 1- analfabeta; 2- Fundamental Incompleto; 3- Fundamental completo; 4-Médio Incompleto; 5- Médio Completo; 6- Superior Incompleto; 7- Superior Completo
4. Estado civil: 1- solteira 2- casada 3- viúva 4- união estável
5. Renda Salarial Familiar: 1 - < 1 salário mínimo (SM); 2- 2-3 SM; 3- 4-5 SM; 4- 6-7 SM; 5- > 7 SM
6. 6. Tabagismo: 1- sim; 2- não; 3 – ex tabagista
7. Cor da pele: 1- negra; 2- parda; 3-branca

#### Dados do Pré-natal

8. DUM: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ 99- desconhecida
9. Paridade
10. Cesariana prévia: 1- sim; 2- não; 99- não se aplica (NA)
11. Idade gestacional (IG) no início do pré-natal: \_\_\_\_\_ semanas + \_\_\_\_\_ dias
12. Número de consultas: \_\_\_\_\_
13. Tipo sanguíneo
14. Anticorpo identificado: 1- anti D; 2- anti D + anti Kell ; 3 – anti D + C ; 4- anti D + outros
15. Título do 1º Coombs Indireto
16. Título do maior Coombs Indireto
17. Foi realizado doppler de artéria cerebral média ACM: 1- sim; 2- não; 99- não se aplica (NA)
18. IG no primeiro doppler de ACM: \_\_\_\_\_ semanas + \_\_\_\_\_ dias; 99- não se aplica (NA)
19. Maior múltiplo da mediana (MoM) encontrado no doppler de ACM: \_\_\_\_\_ 99- NA
20. ACM acima de 1,5 MoM: 1- sim; 2- não; 99- NA
21. Natimorto anterior: 1- sim; 2- não; 99- NA
22. Neomorto anterior: 1- sim; 2- não; 99- NA
23. Antecedente de hidropsia: 1- sim; 2- não; 99- NA
24. Se sim, hidropsia anterior diagnosticada no 2º ou 3º trimestre: 1- 2º; 2-3º; 99-NA
25. Antecedente de exsanguineotransusão: 1- sim; 2- não; 99- NA
26. Número de exsanguineotransfusões: \_\_\_\_\_ 99-NA
27. Antecedente de transfusão intrauterina (TIU): 1- sim; 2- não; 99- NA
28. Se sim, primeira TIU no 2º ou 3º trimestre: 1- 2º; 2-3º; 99-NA
29. Antecedente de fototerapia: 1- sim; 2- não; 99- NA
30. Antecedente de prematuridade: 1- sim; 2- não; 99- NA
31. Se sim, prematuridade foi: 1- espontânea 2- por DHPN 3 – outra intercorrência 99- NA
32. Sinais de hidropsia ao US: 1- sim; 2- não; 99- NA
33. IG hidropsia: \_\_\_\_\_ semanas + \_\_\_\_\_ dias; 99- NA



34. IG ascite (isolada): \_\_\_\_ semanas + \_\_\_\_ dias; 99- NA  
 35. Outros achados à ultrassonografia: \_\_\_\_\_ 99- NA  
 36. TIU: 1- sim; 2- não; 99- NA  
 37. IG na primeira TIU: \_\_\_\_ semanas + \_\_\_\_ dias; 99- NA  
 38. Primeira TIU no 2º ou 3º trimestre: 1- 2º; 2-3º; 99-NA  
 39. Nº de TIU: \_\_\_\_\_  
 40. Presença de comorbidade materna: 1- sim; 2- não;  
 41. Qual? \_\_\_\_\_

#### Dados do parto

42. IG no parto: \_\_\_\_ semanas + \_\_\_\_ dias  
 43. Data do parto  
 44. Via de parto: 1- vaginal; 2- cesariana eletiva; 3-cesareana de urgência  
 45. Motivo da interrupção: 1- materno; 2- fetal; 3 – eletiva; 4 – trabalho de parto espontâneo  
 46. Motivo exclusivamente pela DHPN: 1- sim; 2- não  
 47. Causa materna \_\_\_\_\_ 99-NA  
 48. Causa fetal \_\_\_\_\_ 99-NA  
 49. Corticoterapia completa: 1- sim; 2- não; 99- NA  
 50. Natimorto: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 51. Se natimorto, morte ocorreu durante o trabalho de parto: 1- sim ; 2- não; 99-NA

#### Dados da Sala de Parto

52. Apgar 1º minuto \_\_\_\_\_  
 53. Apgar 5º minuto \_\_\_\_\_  
 54. Sexo: 1- feminino 2- masculino  
 55. Prontuário do RN:  
 56. IG calculada no nascimento: \_\_\_\_ semanas + \_\_\_\_ dias; 99-ignorada  
 57. Peso em gramas: \_\_\_\_\_  
 58. Necessidade de intubação orotraqueal ao nascimento: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 59. Necessidade de outras manobras de ressuscitação neonatal: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 60. Qual? \_\_\_\_\_  
 61. RN encaminhado à UTI: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 62. Sinais de hidropsia ao nascimento: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 63. Sinais de ascite ao nascimento: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 64. Outra alteração ao exame físico: \_\_\_\_\_

#### Dados do Acompanhamento neonatal

65. Tipo sanguíneo do RN: \_\_\_\_\_  
 66. Hematócrito (Ht) ao nascimento: \_\_\_\_\_  
 67. Bilirrubina total (BT) ao nascimento: \_\_\_\_\_  
 68. Coombs direto: \_\_\_\_\_  
 69. Maior nível de bilirrubina total: \_\_\_\_\_  
 70. Velocidade de hemólise (VH): \_\_\_\_\_  
 71. Necessidade de fototerapia: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 72. Dias de fototerapia: \_\_\_\_\_  
 73. Exsanguineotransusão: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 74. Número de exsanguineotransfusões: \_\_\_\_\_  
 75. Uso de imunoglobulina: 1- sim ; 2- não; 99-NA  
 76. Transusão sanguínea: 1- sim ; 2- não; 99-NA

77. Necessidade de suporte de O2: 1- sim ; 2- não; 99-NA
78. Dias de suporte: \_\_\_\_\_
79. Taquipnéia transitória: 1- sim ; 2- não; 99-NA
80. Doença da membrana hialina: 1- sim ; 2- não; 99-NA
81. Pneumonia: 1- sim ; 2- não; 99-NA
82. Sepses suspeita: 1- sim ; 2- não; 99-NA
83. Sepses confirmada: 1- sim ; 2- não; 99-NA
84. Necessidade de uso de surfactante: 1- sim ; 2- não; 99-NA
85. Enterocolite necrotizante: 1- sim ; 2- não; 99-NA
86. Retinopatia da prematuridade: 1- sim ; 2- não; 99-NA
87. Hemorragia intraventricular: 1- sim ; 2- não; 99-NA
88. Grau da hemorragia: \_\_\_\_\_
89. Necessidade de aminos: 1- sim ; 2- não; 99-NA
90. Antibioticoterapia: 1- sim ; 2- não; 99-NA
91. Número de dias de antibioticoterapia: \_\_\_\_\_
92. Kernicterus: 1- sim ; 2- não; 99-NA
93. Broncodisplasia: 1- sim ; 2- não; 99-NA
94. PCA: 1- sim ; 2- não; 99-NA
95. Necessidade de correção cirúrgica do PCA: 1- sim ; 2- não; 99-NA
96. Dias de internação na UTI neonatal: \_\_\_\_\_
97. Dias de internação no IFF: \_\_\_\_\_
98. Peso na alta: \_\_\_\_\_
99. Condições do RN na alta: 1- vivo; 2 – óbito neonatal
100. Idade do neonatao por ocasião do óbito em dias: \_\_\_\_\_ 99- NA

## Anexo 2 – Parecer consubstanciado do CEP

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Repercussões neonatais da prematuridade tardia nas gestações sob risco de anemia fetal decorrente da Doença Hemolítica Perinatal Rh(D)

**Pesquisador:** Fernando Maia Peixoto Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 23124313.3.0000.5269

**Instituição Proponente:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 496.844

**Data da Relatoria:** 12/12/2013

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional baseado na coleta retrospectiva de dados através da revisão de prontuários maternos e neonatais que fará a análise das repercussões da prematuridade tardia nos casos de aloimunização materna pelo antígeno anti-RhD no IFF-FIOCRUZ.

#### Critério de Inclusão:

Recém-nascidos de gestantes RhD aloimunizadas assistidas no Departamento de Obstetrícia do IFF-FIOCRUZ no período compreendido entre primeiro de janeiro de 2004 e trinta e um de dezembro de 2012, com pré-natal e parto integralizados na instituição. A população do estudo será representada pelos RN de gestantes Aloimunizadas pelo anticorpo anti-Rh(D) nascidos no IFF.

#### Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo os RN de com malformações congênitas, cromossomopatias ou infecções congênitas. Também não serão incluídas RN de gestações que apresentarem dados de prontuário incompletos ou inconsistentes.

#### Metodologia de Análise de Dados:

Endereço: RUI BARBOSA, 716  
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8401 E-mail: cepff@ff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



Continuação do Parecer: 496.544

Os dados decorrentes da revisão de prontuários maternos e neonatais serão armazenados utilizando-se o programa Microsoft Excel®, em uma planilha desenvolvida especialmente para o estudo. Para a identificação das pacientes o número do prontuário será recodificado para a garantia do sigilo das informações do paciente. A confidencialidade dos dados será garantida pelo pesquisador principal pelo armazenamento dos dados da pesquisa em local de acesso restrito. As variáveis contempladas no estudo serão divididas em três grupos, as relativas ao histórico materno; ao acompanhamento pré-natal; e ao RN. Os desfechos estudados serão os relativos às complicações exclusivas da prematuridade doença de membrana hialina, distúrbios metabólicos, distúrbios neurológicos, infecções e desmame na alta Histórico materno: idade materna, paridade, tipagem sanguínea, antecedentes obstétricos relacionados a doença hemolítica, transfusão de sangue, uso de drogas injetáveis (ilícitas), uso de imunoglobulina anti RhD em gestação anterior. Acompanhamento pré-natal: momento do início do pré-natal, idade gestacional do início do acompanhamento, tipagem sanguínea do pai, hidropisia fetal, acompanhamento por Doppler, necessidade TIU, número de TIU, idade gestacional do feto na primeira TIU, valores do hematócrito da primeira e da última transfusão, complicações de TIU Relativas RN: parto normal ou cesárea, complicações do parto RN. APGAR 1 e 5 minuto, oxigênio, manobras de reanimação, IG do parto, gênero, peso ao nascimento, tipagem sanguínea, COOMBS direto, anemia (hematócrito menor que 30), icterícia, bilirrubina total máxima na internação, fototerapia, tempo de fototerapia, transfusão pós natal, tempo UTI. A análise estatística será realizada através do pacote estatístico SPSS Estatísticas descritivas serão utilizadas para a identificação de valores discrepantes e obtenção de estimativas pontuais dos desfechos desejados e a razão de prevalência para a identificação da relação entre os fatores de exposição e os desfechos da prematuridade. As relações entre os desfechos da prematuridade e as variáveis categóricas serão analisadas a partir do teste qui-quadrado ou Fischer e entre as variáveis numéricas a partir do teste t-student. Diferenças estatisticamente significativas serão consideradas a partir de um nível de significância de 5%.

**Objetivo da Pesquisa:**

O projeto que aqui se apresenta tem seu plano de coleta e análise de dados com enfoque nas repercussões neonatais associados a prematuridade tardia em função do risco de anemia fetal decorrente de DHPN. Analisar as repercussões neonatais associadas a prematuridade tardia em casos de aloimunização materna pelo antígeno anti-RhD.

Endereço: RUI BARBOSA, 718  
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br



INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



Continuação do Parecer: 496.544

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O projeto fará a análise das repercussões da prematuridade tardia nos casos de aloimunização materna pelo antígeno anti-RhD no IFF-FIOCRUZ a partir de dados dos prontuários dos recém-nascidos e das gestantes aloimunizadas RhD atendidos no Serviço de Obstetria e Neonatologia do IFF no período de 2004 a 2012. Portanto, os riscos são referentes a possibilidade de exposição do nome dos pacientes e participantes do estudo. Porém os pesquisadores assumem o compromisso de omitir esses dados para garantir o sigilo.

**Benefícios:**

O trabalho pode aumentar o conhecimento a cerca das complicações e morbidades da prematuridade tardia, pode criar oportunidade para estudos prospectivos e controlados para avaliar a segurança do acompanhamento dessas gestações até o termo. Incentivar a pesquisa de métodos não invasivos no acompanhamento pré natal e avaliação de gravidade nos fetos sob risco de anemia hemolítica, principalmente os que possam ser usados mesmo no termo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa está em consonância com o papel do IFF como centro de referência para o atendimento de gestantes aloimunizadas e responsável pela supervisão técnica e pelo treinamento das equipes das Unidades de Saúde cadastradas no Grupo Técnico Interinstitucional (IFF-FIOCRUZ, Centro de Referência Estadual para assistência às gestações aloimunizadas e a prematuridade)

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os termos obrigatórios

**Recomendações:**

- Corrigir tabela 1 e tópico: História Obstétrica
- Incluir o logotipo do IFF no corpo do projeto
- Incluir o logotipo do IFF no questionário
- Na Pag 14- o texto que descreve a população alvo do estudo está repetido
- Na Pag 15 - definir o nível de bilirrubina no sangue de cordão. No texto o nível está apontado com pontos de Interrogação.
- Alterar o cronograma
- Apresentar o relatório semestral e final do projeto na Plataforma Brasil

Endereço: RUI BARBOSA, 716  
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8401 E-mail: cepff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



Continuação do Parecer: 496.544

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Observar as recomendações para a melhor apresentação do projeto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

RIO DE JANEIRO, 17 de Dezembro de 2013

---

Assinador por:  
maria elisabeth lopes moreira  
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8401

E-mail: cepff@ff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Repercussões neonatais da prematuridade tardia nas gestações sob risco de anemia fetal decorrente da Doença Hemolítica Perinatal Rh(D)

**Pesquisador:** Fernando Maia Peixoto Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 23124313.3.0000.5269

**Instituição Proponente:** Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.255.145

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de uma emenda que objetiva a alteração do cronograma e a inclusão de novo participante no projeto.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo da pesquisa foi apresentado no parecer anterior

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos e benefícios foram apresentados no parecer anterior

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Caso a entrada do novo profissional implique em alguma alteração do projeto, esta deverá ser submetida ao CEP sob a forma de emenda.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória já foram apresentados na época de submissão do projeto

#### **Recomendações:**

Caso a entrada do novo profissional implique em alguma alteração do projeto, esta deverá ser submetida ao CEP sob a forma de emenda.

**Endereço:** RUI BARBOSA, 718

**Bairro:** FLAMENGO

**CEP:** 22.250-020

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2554-1730

**Fax:** (21)2552-8481

**E-mail:** cepiff@ff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS**



Continuação do Parecer: 1.256.146

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências ou lista de Inadequações

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_595464_E1.pdf	21/09/2015 17:19:55		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta neo.JPG	01/12/2013 23:12:22		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta comissão.JPG	01/12/2013 23:10:57		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta fernando.JPG	01/12/2013 23:07:51		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.Fernando Mala com as modificações[1]-1 custos.doc	01/12/2013 23:05:38		Aceito
Folha de Rosto	folha rosto.JPG	01/12/2013 23:03:45		Aceito
Outros	fl cha word[1] corrigida (2).doc	16/10/2013 09:36:33		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 02 de Outubro de 2015

Assinado por:  
maria elisabeth lopes moreira  
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716  
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepff@ff.fiocruz.br



### Anexo 3 – Fluxograma de Seleção da População

