



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Mauro Arenázio Gonçalves Júnior

Acurácia da avaliação dopplervelocimétrica da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média na detecção da anemia fetal na doença hemolítica perinatal: uma revisão sistemática

Rio de Janeiro

2006

Mauro Arenázio Gonçalves Júnior

Acurácia da avaliação dopplervelocimétrica da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média na detecção da anemia fetal na doença hemolítica perinatal: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Faerstein.

Rio de Janeiro

2006

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB-C

G635 Gonçalves Júnior, Mauro Arenázio.
Acurácia da avaliação dopplervelocimétrica da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média na detecção da anemia fetal na doença hemolítica perinatal: uma revisão sistemática / Mauro Arenázio Gonçalves Júnior. – 2006.

81f.

Orientador: Eduardo Faerstein.

Dissertação (mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social.

1. Feto – Anemia – Teses. 2. Feto – Doença hemolítica - Teses. 3. Fator RH – Teses. I. Faerstein, Eduardo. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 618.33

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada da fonte.

Assinatura

Data

Mauro Arenázio Gonçalves Júnior

Acurácia da avaliação dopplervelocimétrica da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média na detecção da anemia fetal na doença hemolítica perinatal: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 31 de março de 2006.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Faerstein (Orientador)
Instituto de medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Giovanni Fraga Lenza
Faculdade de Medicina - UFRJ

Prof. Dr. Paulo Maurício Campanha Lourenço
Instituto de medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Renato Augusto Moreira de Sá
Hospital Universitário Antônio Pedro - UFF

Rio de Janeiro

2006

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus pela força e energia diária para conseguir chegar ao final do Curso de Mestrado.

Agradeço aos meus pais pelo eterno incentivo e compreensão, em qualquer escolha que eu tenha feito ou venha a fazer na vida.

Ao meu irmão, minha cunhada, tios e primos, sempre presentes em todas as situações da minha vida, torcendo pelo meu sucesso e entendendo minhas ausências.

Aos amigos Antonio Paulo Stockler, Tatiane Ferreira, Karen Panisset e Fernanda Freitas, que de alguma forma contribuíram para a realização e finalização deste trabalho, seja ajudando diretamente ou me incentivando a prosseguir.

À amiga Luciana Fraga, que esteve comigo durante todo o primeiro ano do Curso, vivenciando todas as vitórias e intempéries que ocorreram durante o período. Sua amizade muitas vezes foi o estímulo para que eu continuasse.

Ao meu orientador Eduardo Faerstein, que se mostrou sempre muito prestativo e compreensivo com a minha sempre falta de tempo e grandes atribulações, incentivando e acreditando no tema por nós escolhidos.

Enfim, a todos que torceram para que isso tudo desse certo.

RESUMO

GONÇALVES JUNIOR, Mauro Arenázio. Acurácia da avaliação dopplervelocimétrica da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média na detecção da anemia fetal na doença hemolítica perinatal: uma revisão sistemática . 2006. 81 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. 2006.

O contexto do estudo é a predição da anemia fetal em gestantes portadoras da doença hemolítica perinatal e tem como objetivo avaliar a acurácia da medida dopplervelocimétrica da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média na detecção da anemia fetal na doença hemolítica perinatal. A identificação dos estudos foi realizada com a adoção de bancos de dados gerais (MEDLINE e LILACS) e a partir de referências bibliográficas de outros autores. Os estudos selecionados tinham como critérios serem do tipo observacionais, com gestantes apresentando coombs indireto maior do que 1:8, técnica de insonação do vaso adequada, $V_{max-ACM} \geq 1,5MOM$, presença obrigatória de comparação com o padrão-ouro (hemoglobina fetal e/ou neonatal), e nível de evidência diagnóstica acima ou igual a 4. Os dados dos estudos selecionados foram alocados em tabelas 2x2 comparando o resultado do teste com o padrão-ouro. A acurácia diagnóstica foi expressa principalmente através da razão de verossimilhança. A revisão incluiu onze estudos, com uma amostra total de 688. Três estudos apresentaram delineamento do tipo prospectivo e nível de evidência diagnóstica categoria 1. A performance do teste em questão apresentou variação razoável. O estudo de Mari et al (2000) foi considerado o de melhor qualidade metodológica, apresentando uma $RV(+)$ de 8,45 e uma $RV(-)$ de 0,02. A medida do doppler da V_{max} da ACM como preditor da anemia fetal na doença hemolítica perinatal está consolidada. Porém, alguns pontos precisam ser melhor esclarecidos, como o intervalo ideal dos exames em casos graves e a validade do método em fetos que já foram submetidos a transfusões intra-uterinas.

Palavras-chave: Isoimunização. Anemia fetal. Doppler. Artéria cerebral media.

ABSTRACT

Study context is the prediction of fetal anemia in pregnant women with perinatal haemolitical disease and it has like objective to appraise the accuracy of middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV) in fetal anemia prediction. Papers identification was identified using general bibliographic databases (MEDLINE and LILACS), and by checking reference lists of other authors. Studies were selected if observe type, pregnant woman with indirect coombs higher than 1:8, adequate technic, MCA-PSV $\geq 1,5$ MOM, presence of gold standard (fetal or newborn hemoglobin), and hierarchy of evidence higher or equal than four. Data from the selected studies were abstracted as 2 x 2 tables comparing the diagnostic teste result with the reference standard. Diagnostic accuracy was expressed as likelihood ratios. The review included eleven studies with a total sample of 688. Prospective patient recruitment and hierarchy of evidence one were reported in three studies. The test performance presented reasonable variation. Mari et al (2000) study was applied like best quality, with a LR(+) 8,45 and LR(-) 0,02. MCA-PSV like a fetal anemia predictor in perinatal haemolitical disease is consolidated. However, some points have to be cleared up., like the best exams interval in severe cases and method validity in after transfusional situation.

Key words: Isoimmunization. Fetal anemia. Doppler. Middle cerebral artery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de Liley	15
Figura 2	Polígono de Willis	17
Figura 3	Insonação da Artéria Cerebral Média	18
Figura 4	Curva de Normalidade	19
Figura 5	Distribuição dos fetos anêmicos	21
Figura 6	Curva de Mari Modificada	22
Figura 7	Tabela 2 x 2	32
Figura 8	Curva ROC da Vmax da ACM como preditor da anemia fetal leve, moderada e grave em Detti L 2001.....	34
Figura 9	Curva ROC da Vmax da ACM como preditor da anemia fetal leve, moderada e grave em Detti L 2001.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores de Normalidade para cada idade gestacional	20
Tabela 2	Alocação dos valores da Vmax da ACM em relação aos múltiplos da mediana, para cada idade gestacional	22
Tabela 3	Checklist da Cochrane Methods Working Group	30
Tabela 4	Nível de Evidência Diagnóstica	30
Tabela 5	Critérios de inclusão	32
Tabela 6	Avaliação qualitativa dos estudos incluídos	44
Tabela 7	Análise quantitativa dos estudos incluídos	46
Tabela 8	Número de anticorpos irregulares identificados nos estudos	47

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	8
1	INTRODUÇÃO	9
1.1	Definição e incidência da doença	9
1.2	O sistema Rh	9
1.3	Fisiopatologia da aloimunização	10
1.4	Prevenção e realidade brasileira	12
1.5	Histórico da doença	13
1.6	Manejo de gestantes isoimunizadas: métodos invasivos x métodos não invasivos	14
1.7	Artéria cerebral média e análise dopplervelocimétrica	16
1.8	Impacto em saúde pública	24
2	MATERIAL E MÉTODOS	26
2.1	A questão de pesquisa	26
2.2	Conhecimento prévio	26
2.3	Métodos de procura e palavras-chave	28
2.4	Avaliação da qualidade e nível de evidência diagnóstica	28
2.5	Critérios de inclusão	31
2.6	Avaliação da acurácia do teste	32
2.6.1	<u>Sensibilidade</u>	33
2.6.2	<u>Taxa de falso-positivos</u>	33
2.6.3	<u>A curva ROC</u>	33
2.6.4	<u>Razão de verossimilhança</u>	35
2.6.5	<u>Probabilidade pré-teste</u>	35
2.6.6	<u>Probabilidade pós-teste</u>	35
3	RESULTADOS	37

4	DISCUSSÃO	47
4.1	Os estudos de Mari	47
4.2	O desenho de estudo	48
4.3	Importância de uma técnica adequada	49
4.4	As curvas de normalidade	50
4.5	O padrão-ouro	51
4.6	A questão da hidropsia fetal	53
4.7	Realização do teste após transfusão fetal	54
4.8	Variedade antigênica	54
4.9	Método invasivo x Método não-invasivo	55
4.10	A acurácia do teste em cada estudo	56
5	CONCLUSÕES	59
	REFERÊNCIAS	61

APRESENTAÇÃO

No capítulo 1, realizamos uma introdução abordando a definição da doença hemolítica perinatal, suas principais causas e seu processo fisiopatológico. Traçamos um breve histórico da doença e sua política de profilaxia pelo emprego da imunoglobulina anti-Rh. Em seguida, apresentamos e contrastamos os métodos invasivos e não-invasivos para a detecção da anemia fetal.

A partir da seção 1.7, iniciamos a abordagem sobre a artéria cerebral média e a utilização da insonação do Doppler sobre este vaso como método para predição da anemia fetal na doença em questão. Por fim, enfatizamos o impacto em Saúde Pública da adoção do método nas rotinas dos serviços de Obstetrícia.

No capítulo 2, apresentamos os materiais e métodos utilizados para compor nossa revisão sistemática.

No capítulo 3, evidenciamos os principais resultados da pesquisa, com o número de estudos excluídos e as razões para tal e apresentamos os estudos incluídos em nossa revisão, que preencheram todos os critérios de inclusão propostos.

A discussão do nosso estudo está contemplada no capítulo 4, onde dividimos os principais assuntos a serem elucidados em várias seções.

O capítulo 5 apresenta as principais conclusões a que chegamos após análise dos resultados.

Por fim, apresentamos as referências bibliográficas no capítulo 6.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição e incidência da doença

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), também conhecida como Eritroblastose Fetal, é decorrente da produção de anticorpos maternos contra antígenos presentes no sangue fetal, devido algum tipo de incompatibilidade sanguínea materno-fetal. Os antígenos ABO e Rh são os principais responsáveis por este processo. Apesar da incompatibilidade ABO responder pela maioria dos casos, a doença decorrente da produção de anticorpos a partir do fator Rh, conhecida como aloimunização Rh, tem maior relevância, devido a sua maior gravidade. Levine et al já assinalavam desde 1941 que a incompatibilidade Rh entre mãe e feto era responsável por 95% dos casos de DHPN, o que se mantém até hoje em nosso meio.

Outros antígenos presentes na superfície das hemácias fetais, de outros sistemas de grupos sanguíneos, também podem ser responsáveis pelo desencadeamento da doença, porém em muito menor escala e na maioria das vezes de forma subclínica. Podemos citar os Kell, Duffy e Kidd como os mais encontrados (Rezende, 2002).

A incidência da doença veio declinando com o passar dos anos, principalmente após a descoberta e disseminação do uso da Imunoglobulina anti-Rh pós-parto em gestantes Rh negativo, a partir de 1968. Antes da introdução desta medicação, a incidência de conceptos afetados era de 9% a 10% das gestações e era a maior causa de morbidade e mortalidade perinatal (Miyadahira, 2000). O ‘Center for Disease Control’ de Atlanta, Geórgia, nos Estados Unidos, já estimava que a mortalidade perinatal causada pela DHPN declinou de 2,7 por 10.000 nascimentos vivos, em 1968, para 0,9 por 10.000 nascidos vivos em 1975 (Rezende, 2002). Porém, esta mesma instituição, em 1991, concluiu que 1 em cada 1.000 nascidos vivos apresentavam algum efeito decorrente da doença hemolítica pelo fator Rh e uma revisão do “US Birth Certificates”, em 2000, evidenciou que 6,8 gestações por 1.000 nascidos vivos tiveram complicações decorrentes da sensibilização por este antígeno (Martin et al., 2002). Portanto, a DHPN e suas conseqüências ainda apresentam elevada freqüência na atualidade, apesar dos avanços na assistência obstétrica.

1.2 O Sistema Rh

O Sistema Rh é o mais complexo dos sistemas de grupos sanguíneos, pela grande importância clínica e dificuldade na interpretação dos seus antígenos e anticorpos. É bastante

amplo, composto aproximadamente por 45 antígenos, mas somente cinco deles estão envolvidos com formas clinicamente significativas da DHPN, a saber: D, C, E, c, e. Tais antígenos são codificados por dois genes, RhD e RhCE, situados no braço curto do cromossoma 1. O antígeno D, produzido a partir do gene RhD, é o mais comumente implicado nos casos de aloimunização, devido ao seu maior poder antigênico (Chaves Netto, Fraga Lenza, 2004). Assim, a presença ou ausência de D nas hemácias depende da existência do gene RhD, e, pela sua relevância já citada, se estiver presente o indivíduo é classificado como Rh positivo e se estiver ausente o indivíduo é classificado como Rh negativo (Rezende, 2002).

Ao contrário do sistema ABO, no qual anticorpos naturais aparecem após poucos meses do nascimento, o sistema Rh raramente leva à produção de anticorpos no plasma. Sua importância clínica deve-se à facilidade com que pessoas Rh negativo podem ser estimuladas a produzir anticorpos anti-Rh, basicamente após transfusão incompatível ou gestação de feto Rh positivo. Este antígeno se encontra presente na superfície das hemácias e está bem desenvolvido e exposto já a partir da 6ª semana de gestação (Baiochi E et al., 2004).

O antígeno Rh (D) está presente em 85% dos indivíduos da raça branca, em 90% a 95% dos negros e praticamente em 100% dos amarelos e índios (Novaretti, 1995). Ocorrências semelhantes foram apontadas na população americana, relatando 9,2% de uniões com incompatibilidade Rh entre brancos e 4,5% entre negros (Moreira Junior G et al., 1996).

1.3 Fisiopatologia da aloimunização

Entende-se por aloimunização Rh materna o aparecimento de anticorpos circulantes anti-D na circulação de gestantes Rh negativo em resposta aos antígenos D provenientes da circulação de fetos Rh positivo, inexistentes nas hemácias maternas. O contato do sangue fetal com o sangue materno e a conseqüente sensibilização da gestante ocorrem a partir de hemorragias feto-maternas, que podem ocorrer durante a gestação, como nos casos de sangramento de primeiro trimestre, e principalmente durante o parto, em especial nos do tipo operatório. Na maioria dos casos, para haver sensibilização, é necessário hemorragias feto-maternas consideráveis. Apenas 1 em cada 23 gestantes Rh negativo são sensibilizadas pelos conceptos Rh positivo (Chaves Netto, Fraga Lenza, 2004).

Já se pode encontrar hemácias fetais no sangue materno a partir de 8 semanas de gestação, mas a freqüência e o volume delas aumenta progressivamente com a gravidez (Rezende, 2002). Através do teste de Kleihauer, Bowman et al dosaram o volume de células

fetais no sangue materno, encontrando 0,01ml em 3%, 12% e 46% das gestantes nos três trimestres sucessivos, respectivamente (Bowman JM et al., 1986). Esta é a quantidade suficiente de sangue fetal na circulação materna para que a aloimunização se desenvolva (Chaves Netto, Fraga Lenza, 2004).

Inicialmente, os antígenos fetais são fagocitados pelos macrófagos maternos, processados e levados aos linfócitos, constituindo-se o que se chama de memória linfocitária, com conseqüente formação de anticorpos do tipo IgM, que têm peso molecular elevado e não atravessam a barreira placentária. A esse processo dá-se o nome de resposta imunológica primária, que é limitada, de baixa intensidade e de curta duração, e, portanto, não é capaz de desencadear a doença. Por isso se postula que normalmente em primeiras gestações a gestante pode sofrer apenas sensibilização e raramente desenvolve a doença hemolítica (além do fato já citado da hemorragia feto-materna ser mais freqüente durante o parto).

Em gestações seguintes ou em caso de transfusões incompatíveis, haverá nova passagem de hemácias Rh-positivo para a circulação materna. Porém, devido a memória linfocitária, já haverá um reconhecimento antigênico, com conseqüente produção de anticorpos do tipo IgG (memória imunológica definitiva), que têm peso molecular baixo e podem atravessar a barreira placentária. Agora, tal processo é passível de acontecer mesmo em casos de hemorragias pequenas e a presença de imunoglobulinas desta classe já pode ser detectada pelo Teste de Coombs Indireto, baseado na detecção do título de antiglobulina humana (Moise, 2002).

Esses anticorpos, ao invadirem a circulação fetal, podem fixar-se às hemácias dos conceptos, por uma reação antígeno-anticorpo, com posterior hemólise e instalação de hematopoiese extra-medular no fígado e baço. Este processo é responsável pelo desenvolvimento da anemia fetal, que pode ser leve, moderada ou grave, dependendo da intensidade da hemólise e da quantidade de eritroblastos apenas em sua forma jovem.

Frente à anemia fetal, ocorre diminuição da viscosidade sanguínea, pela menor concentração de hemácias na circulação, conseqüente à hemólise. A anemia leva à hipóxia tissular e posterior vasodilatação periférica. Há estimulação dos quimiorreceptores e aumento da contratilidade miocárdica. Desta forma, ocorre, como conseqüência a esses fatores, um aumento do débito cardíaco, configurando o quadro de hipercinesia (Langer B, 1998). Posteriormente, com o agravamento da anemia, pode ocorrer insuficiência cardíaca e conseqüente falência miocárdica. Além disso, devido à hematopoiese extra-medular, pode haver desenvolvimento de hipertensão porta e hipoproteinemia. Estes fatores, em conjunto, são responsáveis pelo quadro de hidropsia fetal (Carmo et al., 1998), caracterizado pelo

extravasamento de líquido para o terceiro espaço, com formação de derrame pleural, derrame pericárdico, ascite e edema cerebral. Pode haver desenvolvimento do quadro de kernicterus no recém-nascido, pela impregnação das células cerebrais por bilirrubina, podendo incluir desenvolvimento de letargia, hipertonicidade, perda auditiva, paralisia cerebral e dificuldade de aprendizado (McLean LK et al., 2004).

O mesmo processo pode ser desencadeado pelos demais antígenos presentes na superfície das hemácias fetais, desde que bem desenvolvidos e capazes de produzir anticorpo IgG (Rezende, 2002). Porém, como já citado anteriormente, possuem incidência infinitamente menor.

1.4 Prevenção e realidade brasileira

Entre os anos de 1960 e 1966, estudos ingleses e americanos concluíram que a prevenção da aloimunização Rh poderia ser realizada através do emprego de imunoglobulina G anti-D. Preconizou-se a dose de 10 µg para cada mililitro de sangue fetal Rh positivo, que se mostrou eficaz (Baiocchi E et al., 2004).

A profilaxia é mandatória para todas as pacientes Rh negativo não sensibilizadas (Coombs Indireto negativo) após o parto (de preferência até 72 horas ou obrigatoriamente até 28 dias) e/ou em qualquer caso de hemorragia durante a gestação, interrupção precoce da mesma e procedimentos invasivos. Utiliza-se uma dose única de 300 µg intra-muscular, capaz de neutralizar 30 ml de sangue fetal transfundido. É importante confirmar o fator Rh fetal como positivo para esta tomada de conduta (Chaves Netto, Fraga Lenza, 2004). Nos casos da administração antenatal, parte-se do princípio que o feto é Rh positivo.

Alguns serviços utilizam a imunoglobulina no curso de 28 semanas de gestação. Esta rotina pode ser capaz de diminuir o risco de aloimunização de 2% para 0,1% e seria capaz de neutralizar o sangue fetal até as 40 semanas de gestação (ACOG, 1999). É uma prática de grande relevância, já que atualmente a imunização que ocorre nas últimas semanas de gestação constitui a principal causa identificável da doença (Rodeck, 1997).

No Brasil, a adoção do esquema de prevenção é insatisfatória e preocupante. Apesar de não existirem dados estatísticos evidenciando a situação, é sabido que o atendimento pré-natal e adoção de tais medidas nas instituições hospitalares, principalmente nas que realizam o atendimento primário, está longe de ser a ideal. Esta situação é responsável pela ainda alta prevalência da doença em nosso meio.

Segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), as falhas na prevenção se devem a má aplicação dos protocolos (falha na aplicação com 28 semanas de gestação, falha no reconhecimento do risco de sensibilização em determinados eventos clínicos e falha na administração pós-natal) e pela falta de marcadores de risco nas pacientes nas quais houve falha, o que torna a doença não absolutamente prevenível (Miyadahira, 2000).

Portanto, torna-se necessário uma política de educação em saúde que torne o método profilático antenatal e pós-natal mais abrangente e diminua a incidência da aloimunização e suas complicações.

1.5 Histórico da doença

Em 1940, Landsteiner et al descreveram o Sistema Rh (Baiochi E et al., 2003). Em 1941, Levine et al demonstraram que os anticorpos Rh maternos eram responsáveis por causar eritroblastose fetal. Logo após, percebeu-se que a exangüineotransfusão diminuía a morbidade dos recém-nascidos comprometidos e que a antecipação do parto melhorava a sobrevida perinatal (Rodeck, 1997). O teste da antiglobulina foi descrito por Coombs et al em 1945, tornando possível a detecção da aloimunização (Baiochi E et al., 2003). Além disso, Bevis provou que a severidade da doença poderia ser prevista através de amniocenteses seriadas (Rodeck, 1997).

Em 1961, Clarke et al constataram a grande eficácia do emprego da imunoglobulina anti-D na prevenção da aloimunização materna, se tornando um Programa de Saúde Pública a partir de 1968 (Baiochi E et al., 2003). Ainda no decorrer de 1961, Liley propôs o uso da análise espectral do líquido amniótico a 450 nm ($\Delta OD 450$) para medir o nível de bilirrubina fetal e assim predizer a gravidade da doença hemolítica após 27 semanas de gestação. Desde então, esta técnica, através da amniocentese, tem sido amplamente utilizada na predição da anemia fetal (Harkness UF & Spinnato JA, 2004).

O tratamento da anemia fetal preditada pela espectrofotometria se dá através de transfusões sanguíneas fetais, cujas técnicas foram sendo aperfeiçoadas no decorrer dos anos. Em 1963, Liley realizou as primeiras transfusões sanguíneas intraperitoneais em fetos gravemente acometidos, usando células vermelhas sanguíneas de adultos. Vinte anos mais tarde, Rodeck et al relataram uma técnica percutânea para transfusão sanguínea intravascular usando o fetoscópio (Rodeck, 1997). No início dos anos 80, tornou-se possível a transfusão

intra-uterina, a partir de 18 semanas de gestação, pela técnica de cordocentese, utilizada e aperfeiçoada até os dias atuais (Harkness UF & Spinnato JA, 2004).

Na última década, a despeito da grande morbidade causada pela técnica invasiva da amniocentese, foram desenvolvidas técnicas não invasivas que pudessem obter o mesmo resultado da espectrofotometria do líquido amniótico. O pico da velocidade do fluxo sistólico da artéria cerebral média fetal, através da dopplervelocimetria, é uma dessas técnicas atualmente desenvolvidas e parece ser a maior promessa na predição da anemia fetal.

1.6 Manejo de gestantes isoimunizadas: métodos invasivos x métodos não invasivos

É importante um acompanhamento pré-natal cuidadoso de gestantes com risco de desenvolvimento da doença, ou seja, Rh negativo com parceiro (pai do feto) Rh positivo. A partir desses dados, seguem-se protocolos de acompanhamento ditados a partir do teste de Coombs Indireto.

Se o teste for negativo, deve ser repetido com 28, 32, 36 e 40 semanas de gestação, para diagnóstico de possível sensibilização no curso da gravidez. Além disso, deve ser solicitado no pós-parto imediato, juntamente com o teste de Coombs direto e fator Rh do recém-nascido.

Se o teste for positivo e a titulação menor ou igual a 1:8, deve ser repetido mensalmente até o parto. Quando maior que 1:8, os protocolos de acompanhamento têm sofrido modificações nos últimos anos.

Além disso, apesar da pequena incidência, é importante a pesquisa de anticorpos irregulares mesmo nas gestantes Rh Positivo, para rastreamento da doença causada pelos antígenos dos outros sistemas de grupos sanguíneos. Essa conduta deve ser adotada principalmente nas pacientes com história pregressa de abortamento provocado, transfusão sanguínea, e/ou filhos anteriores ictericos, natimortos ou hidrópicos sem etiologia conhecida (Rezende, 2002).

Até a década passada, adotava-se apenas o uso de técnicas invasivas para a predição da anemia fetal, sendo a mais comum a espectrofotometria do líquido amniótico, obtido por amniocentese, descrita por Liley em 1961. Como já referido, este método nos permite estimar a concentração de bilirrubina no líquido amniótico, através da diferença de densidade ótica (ΔDO) do líquido no comprimento de onda de 450nm (Chaves Netto, Fraga Lenza, 2004).

A partir do resultado do ΔDO observado, aplicava-se a curva de Liley modificada e o feto era alocado na mesma de acordo com a idade gestacional. Esta curva é dividida em 3 zonas, e o seguimento é baseado na alocação dos conceptos em uma das três áreas (figura

1.1). Se presente na zona I, os fetos estão acometidos com doença leve ou são Rh negativo, e a amniocentese deve ser repetida em três semanas. Se na zona II, os fetos têm risco moderado ou elevado de hidropsia. Esta zona é dividida em zona II baixa (ΔDO entre 0,10 e 0,15) e zona II alta (ΔDO entre 0,15 e 0,23). Se alocado na zona II baixa, a amniocentese deve ser repetida em duas semanas. Se na zona II alta, deve ser repetida em uma semana ou realizar-se a cordocentese de imediato, dependendo do passado obstétrico em questão. Se o feto estiver alocado na zona III, deverá ser submetido a transfusões intra-vasculares (TIV) seriadas pelo método de cordocentese ou antecipação do parto imediata, dependendo da idade gestacional.

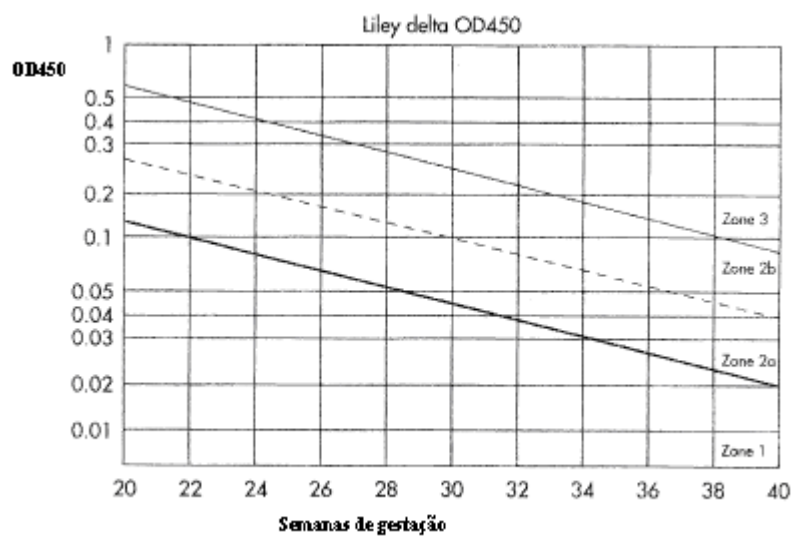


Fig 1- Curva de Liley (Harkness UF & Spinnato JA, 2004)

Nicolaides et al, em um estudo que questionava a aplicabilidade da Curva de Liley já em 1986, demonstrou uma significativa correlação linear negativa entre a hemoglobina fetal e a espectrofotometria do líquido amniótico em 59 gestantes Rh isoimunizadas, chegando à conclusão que este método possuía uma habilidade reduzida em prever anemias severas na população em questão (Nicolaides KH et al., 1986). Já Sikkel et al, em recente estudo observacional sobre a acurácia da espectrofotometria em prever a anemia fetal grave, concluiu que a sensibilidade para a predição de anemia grave em fetos alocados na zona II alta ou zona III foi de 97% para gestações anteriores a 27 semanas e 98% para gestações posteriores a esta data (Sikkel E et al., 2002).

Alguns estudos demonstram que os valores obtidos pela espectrofotometria podem estar falsamente elevados na presença de mecônio ou sangue no líquido amniótico e podem prover valores erroneamente baixos após exposição inadvertida à luz ou em casos de

sensibilização por anticorpos do tipo Kell (Caine ME & Mueller-Heubach E, 1986; Vaughan II et al., 1994).

Nos últimos anos, mais especificamente na última década, alguns métodos não-invasivos para a predição de anemia fetal começaram a ser desenvolvidos, com o objetivo de diminuir a morbidade e as complicações provenientes da amniocentese. Inicialmente a cardiocografia começou a ser utilizada, mas o seu real valor ainda é indeterminado. Em seguida, tentou-se a ecografia fetal com a mesma finalidade, valorizando-se principalmente as alterações morfológicas do feto, como, por exemplo, o sinal do duplo contorno da bexiga fetal indicando ascite inicial, aumento da circunferência abdominal compatível com hepatoesplenomegalia e derrame pericárdico e pleural; alterações placentárias, como espessamento e perda da estrutura da placenta sugerindo edema; e volume do líquido amniótico (polidramnia). No entanto, nenhum desses parâmetros apresentou segurança ou valor preditivo que pudesse tornar desnecessário o uso dos métodos invasivos (Taveira et al., 2001).

Por esse motivo, a dopplervelocimetria vem tomando cada vez mais espaço na predição da anemia. Alguns locais de insonação estão em estudo, como a Aorta Torácica Descendente e a Artéria Esplênica. Porém, parece ter maior relevância os estudos que enfatizam a Artéria Cerebral Média, baseando-se no fato que tal sistema responde mais rapidamente à hipoxemia, devido a grande dependência do tecido cerebral do suprimento de oxigênio, e na facilidade da insonação do vaso em questão (Mari G et al., 2000).

1.7 Artéria cerebral média e análise dopplervelocimétrica

As artérias cerebrais médias (ACM) são importantes ramos laterais do Polígono de Willis (figura 2), uma anastomose heptagonal das artérias cerebrais principais, derivada das artérias carótidas internas e vertebrais e localizada na base do cérebro, ao redor do quiasma óptico (Gray, 1918).

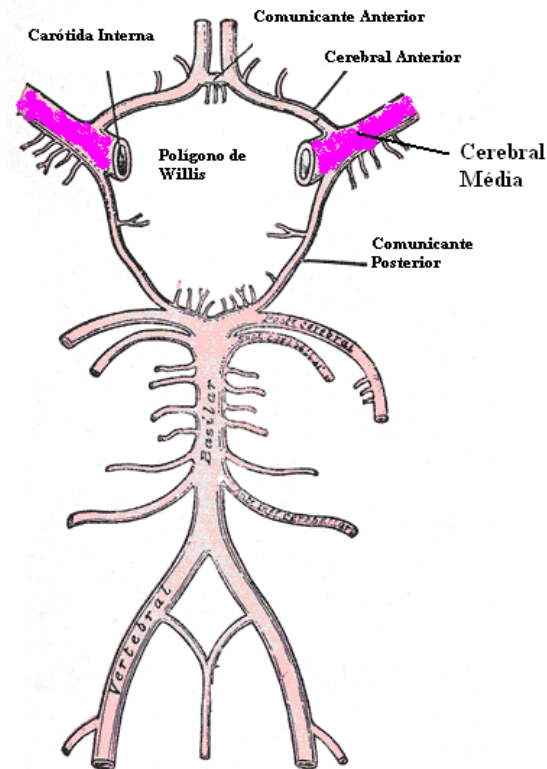


Figura 2 - Polígono de Willis (Gray, 1918)

A escolha deste vaso para os estudos Doppler do cérebro fetal se dá pela maior facilidade de medição e detecção que os outros vasos cerebrais, além da alta sensibilidade para a detecção de quadros que cursam com hipoxemia cerebral, como crescimento restrito e anemia fetal (Callen, 2002).

A insonação deste vaso é feita seguindo do corte transversal do cérebro fetal ao nível do diâmetro biparietal até a base do crânio. Usando a imagem do fluxo colorido, a ACM pode ser vista como um ramo lateral maior do polígono de Willis, passando anterolateralmente pelos limites entre a fossa cerebral anterior e média (figura 3) (Nicolaidis et al., 2002).

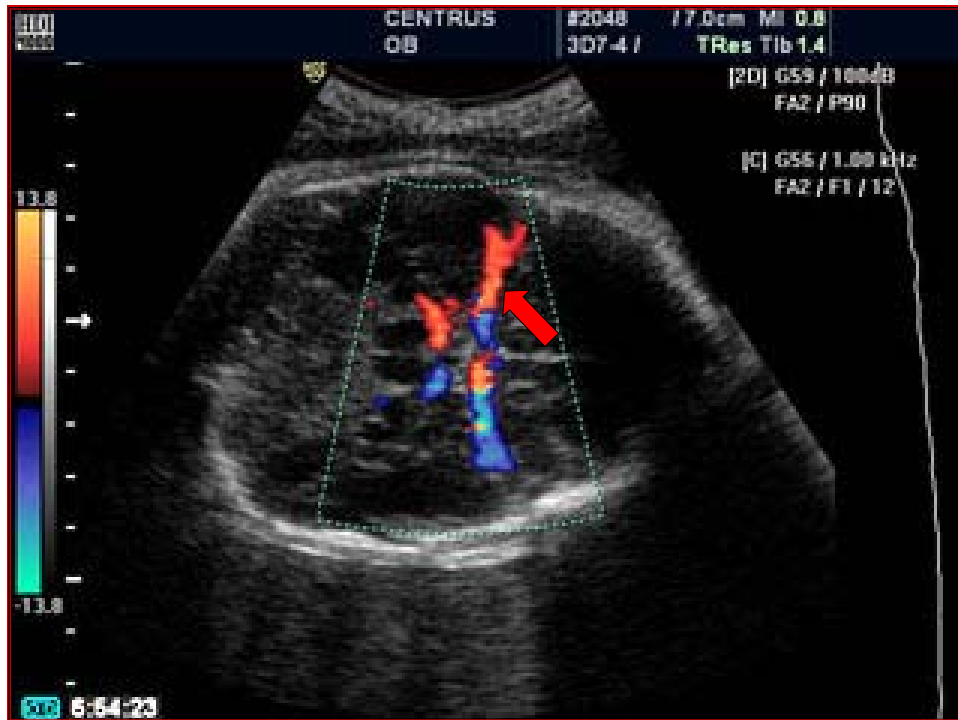


Figura 3 - Insonação da Artéria Cerebral Média (Nicolaidis et al., 2002).

O método dopplervelocimétrico se baseia no fato da anemia fetal levar a um estado de circulação hiperdinâmica de resposta, devido aumento compensatório do débito cardíaco para tentar suprir a demanda de oxigênio dos tecidos e posterior aumento do fluxo sanguíneo. O fluxo é medido pela multiplicação da Velocidade média pela Área Transversa do vaso. Considerando que na anemia fetal não existe mudança na área transversa, o aumento da velocidade sanguínea pode se refletir na elevação do fluxo (Carmo et al., 1998), ou seja, o feto anêmico tende a apresentar valores de velocidade máxima do pico sistólico acima do limite esperado para determinada idade gestacional (Rezende, 2002).

O ângulo de insonação entre o raio do transdutor e o eixo axial do vaso deve ser menor do que 20° e a mesma deve ser realizada no terço proximal da ACM, com o objetivo de melhorar a acurácia deste método em predizer a anemia. Esse é um dos motivos para a escolha da artéria cerebral média como ponto de insonação, pela maior facilidade de se obter uma angulação próxima até mesmo de zero graus (Mari G et al., 1995). Se necessário, o ângulo deve ser corrigido (Mari G et al., 1989). O ponto mais alto da curva na análise espectral é considerado o pico sistólico e sua velocidade é dada em cm/s (Scheier et al., 2004).

Protocolos que utilizam o doppler de ACM como substituto da espectrofotometria do líquido amniótico têm sido adotados em vários serviços de Medicina Fetal nos últimos anos. Através dos valores da Velocidade Máxima, pode-se estimar o grau de comprometimento do

concepto e a necessidade de intervenção (Mari G et al., 2000). A indicação para a utilização do método também está baseada no resultado do Coombs Indireto, de forma idêntica ao referido para a análise espectrofotométrica do líquido amniótico.

Os primeiros estudos sobre o assunto começaram a surgir na década de 90, e o estudo considerado precursor foi o de Mari G em 1995. A partir de uma amostra de 135 fetos normais (com ausência confirmada pela pediatria de anormalidades congênicas ou de crescimento após o nascimento, todos a termo), foi criada uma curva de normalidade para os valores da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média em relação à idade gestacional, através da técnica estatística de regressão linear. A partir daí, os dados foram plotados em um gráfico exponencial (figura 4) e criou-se uma tabela de normalidade com a média e os múltiplos do desvio padrão da velocidade máxima da ACM para cada idade gestacional (figura 1).

Para determinar o ponto de corte no qual os fetos teriam maior predisposição para anemia, utilizou-se uma amostra de 23 fetos de mães sensibilizadas por antígenos sanguíneos de hemácias fetais. Este valor surgiu a partir da análise da curva ROC, obtendo-se a medida acima de 0,8 múltiplos do desvio-padrão como a que melhor diferenciava fetos anêmicos de não-anêmicos. Em seguida, adotou-se os valores de 0 e abaixo de 0,5 múltiplos do desvio-padrão como pontos de corte para a criação de quatro zonas na curva, com o objetivo de que nenhum feto anêmico fosse perdido. Dessa forma, a zona A compreendia acima de 0,8, zona B entre 0,8 e 0, zona C entre 0 e -0,5, e zona D abaixo de -0,5.

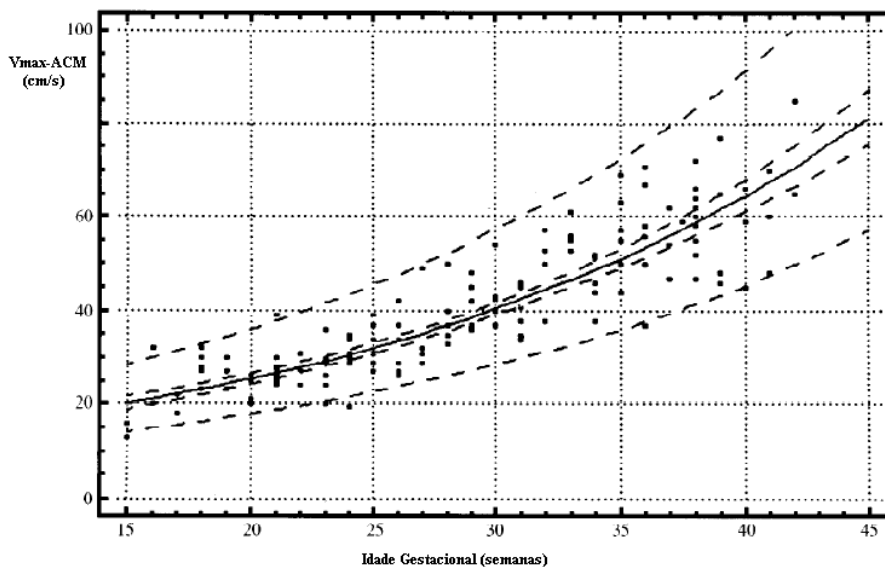


Figura 4 - Curva de Normalidade em Mari et al (1995)

Semanas	MDP				
	-2	-0.5	0	0.8	2
15	14.2	18.5	20.2	23.2	28.6
16	14.9	19.4	21.1	24.3	30.0
17	15.6	20.3	22.1	25.5	31.4
18	16.4	21.3	23.2	26.7	32.9
19	17.1	22.3	24.3	27.9	34.5
20	17.9	23.3	25.5	29.3	36.1
21	18.8	24.4	26.7	30.7	37.8
22	19.7	25.6	27.9	32.1	39.6
23	20.6	26.8	29.3	33.6	41.5
24	21.2	28.1	30.6	35.2	43.5
25	22.6	29.4	32.1	36.9	45.5
26	23.7	30.8	33.6	38.7	47.7
27	24.8	32.3	35.2	40.5	50.0
28	26.0	33.8	36.9	42.4	52.3
29	27.2	35.4	38.9	44.5	54.8
30	28.5	37.1	40.5	46.6	57.4
31	29.9	38.9	42.4	48.8	60.2
32	31.3	40.7	44.4	51.1	63.0
33	32.8	42.6	46.5	53.5	66.0
34	34.4	44.7	48.7	56.1	69.1
35	36.0	46.8	51.1	58.7	72.4
36	37.7	49.0	53.5	61.5	75.9
37	39.5	51.3	56.0	64.4	79.5
38	41.4	53.8	58.7	67.5	83.2
39	43.3	56.3	61.5	70.7	87.2
40	45.4	59.0	64.4	74.1	91.3
41	47.5	61.8	67.4	78.6	95.7
42	49.8	64.7	70.7	81.3	100

Tabela 1- Valores de Normalidade para cada idade gestacional (Mari G et al., 1995)

Este gráfico foi aplicado a um terceiro grupo de gestantes isoimunizadas, de forma prospectiva. Todos os fetos anêmicos encontraram-se acima da média (figura 5) e cinco dos dez fetos não-anêmicos também estavam acima da média. Portanto, Mari et al postularam, a partir desse estudo, que todos os fetos que estivessem contidos nas zonas C e D deveriam ser submetidos à cordocentese. Ao contrário, fetos presentes nas zonas A e B não possuíam necessidade imediata de transfusão, evitando-se, desta forma, o procedimento invasivo.

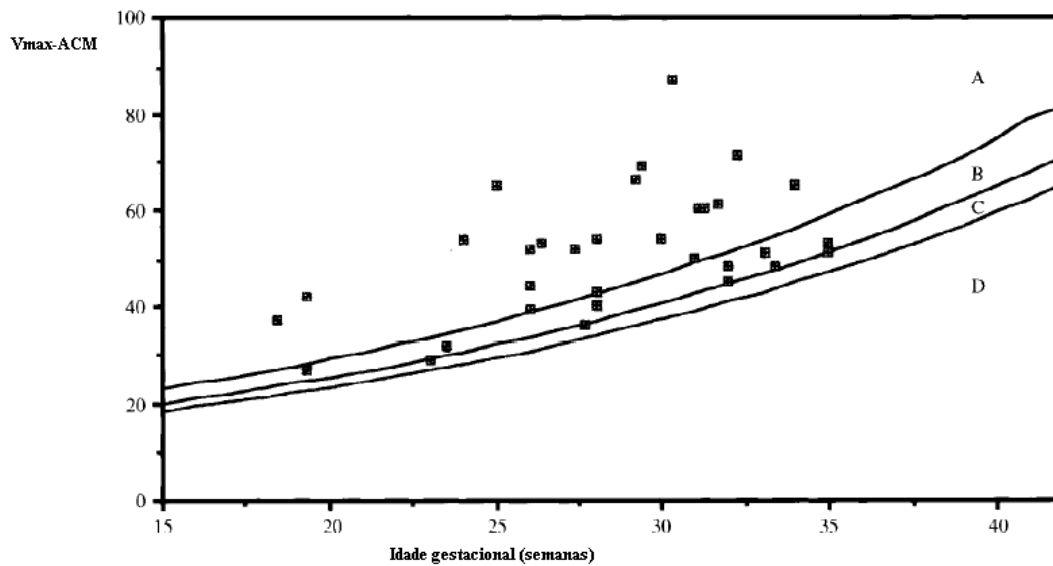


Figura 5. Distribuição dos fetos anêmicos em Mari (1995)

Em 2000, um novo estudo prospectivo foi desenvolvido por Mari et al. Uma amostra de 265 fetos normais foi utilizada para a criação das curvas de comparação entre hemoglobina fetal e idade gestacional. Tais fetos foram submetidos à cordocentese por outro motivo que não a doença hemolítica perinatal, com posterior confirmação de que não haviam sido afetados pela investigação em questão. Os valores dessa curva foram descritos como múltiplos da mediana (MOM) e os tipos de anemia foram divididos de acordo com os valores encontrados (anemia leve, moderada ou grave).

Para a criação dos normogramas de comparação entre velocidade máxima da ACM e idade gestacional, utilizou-se a mesma amostra de fetos normais de 1995. A partir da análise de 111 fetos sob risco de anemia e seus resultados posteriores das concentrações de hemoglobina, criou-se novos pontos de corte para a predição da doença. A unidade de medida adotada para Vmax da ACM também passou a ser os múltiplos da mediana (MOM). Na tabela 1.2, temos uma comparação dos resultados encontrados para a velocidade máxima da ACM e a mediana e seus múltiplos, em relação a cada idade gestacional.

Semanas de Gestação	Múltiplos da Mediana			
	1.00 (Mediana)	1.29	1.50	1.55
	cm/sec			
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

Tabela 2 - Alocação dos valores da Vmax da ACM em relação aos múltiplos da mediana, para cada idade gestacional (Mari 2000)

Os valores da velocidade máxima do pico sistólico da ACM entre 1,29 e 1,50 múltiplos da mediana passaram a ser preditores de anemia leve, entre 1,50 e 1,55MOM de anemia moderada e acima de 1,55MOM de anemia grave (figura 6).

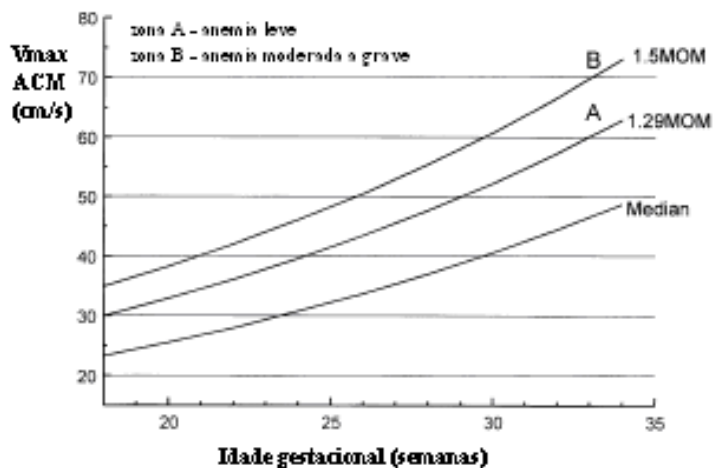


Figura 6 - Curva de Mari Modificada (Moise, 2002)

O cálculo em múltiplos da mediana é obtido da seguinte forma : $V_{max} \text{ ACM MOM} = \text{Velocidade do pico sistólico da ACM encontrada} / \text{Mediana da Velocidade do Pico Sistólico da ACM para a idade gestacional em questão}$. A partir daí, os resultados obtidos são alocados na curva de normalidade, de acordo com a idade gestacional vigente.

Na prática, a curva é dividida em três faixas. Estando a V_{max} abaixo da mediana para a idade gestacional, não há hipercinesia e portanto não há anemia fetal que necessite intervenção. O exame deve ser repetido em duas a três semanas. Estando a V_{max} entre a mediana e 1,5 múltiplos da mediana (MOM) para a idade gestacional, pode haver anemia fetal, mas ainda não justifica a cordocentese, pois provavelmente os níveis de hemoglobina ainda não atingiram determinado grau que necessite de transfusão. Nesse caso, deve haver uma reavaliação em cinco a dez dias. Valores de V_{max} acima de 1,5 MOM estão relacionados a fetos com Hematócrito abaixo de 30%, e, portanto, está indicada a cordocentese para fins de transfusão intra-vascular (Rezende, 2002). É referido que valores acima de 1,5 MOM para a idade gestacional são capazes de detectar todos os casos de anemia, com um índice de falso-positivos de apenas 12% (Mari G et al., 2002).

Alguns estudos demonstram que esta técnica é mais fidedigna em casos de anemia moderada a severa. Através do cálculo da diferença entre a hemoglobina observada e a calculada, percebeu-se que esta foi menor em fetos que possuíam anemia moderada a severa do que nos anêmicos leves ou não anêmicos (Moise, 2002).

Quanto à indicação do método após a realização de transfusões fetais, ainda há controvérsias. Sabe-se que ocorrem mudanças das características físicas do sangue fetal após a ocupação pelo sangue adulto, onde o tamanho e a rigidez das hemácias são menores, e há maior agregação eritrocitária. A hemoglobina adulta tem uma afinidade menor pelo oxigênio e tende a liberá-lo mais facilmente para os tecidos. Entretanto, paradoxalmente, quando na circulação fetal, essa capacidade encontra-se diminuída (Weich R et al., 1994). Ainda não se sabe o quanto o grau dessas mudanças pode ser responsável pela modificação da hemodinâmica circulatória fetal e, conseqüentemente, nos achados do Doppler, já que a anemia diminui progressivamente nos fetos submetidos à transfusão (El-Azeem SA et al., 1997). Acredita-se que o principal determinante para o decréscimo da V_{max} da ACM após transfusões fetais é o aumento da viscosidade sanguínea (Mari G et al., 1997).

Atualmente, o momento para a realização de uma transfusão subseqüente tem sido estimado pelo tempo esperado para o decréscimo do nível da hemoglobina fetal. Normalmente utilizamos o corte da hemoglobina de 7g/dl (hematócrito 21%), acreditando-se

que há uma queda de aproximadamente 0,25g/dl por dia (0,76% do hematócrito). Em fetos hidrópicos, a próxima transfusão normalmente é agendada com um intervalo menor (um a cinco dias), para evitar que o aumento abrupto do nível do hematócrito fetal possa causar uma sobrecarga cardíaca (Detti L et al., 2001).

Como se trata de uma técnica recente, a amniocentese ainda vem sendo utilizada de forma concomitante. Por esse motivo, torna-se relevante o desenvolvimento de novos estudos nesta área tão promissora da Medicina Fetal.

1.8 Impacto em saúde pública

Sabe-se que a Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh ainda é muito prevalente em nosso meio, como já descrito anteriormente. Preocupa-nos mais profundamente o atendimento pré-natal nos serviços primários de saúde pública, seja no que diz respeito ao pré-natal ou mesmo nos centros hospitalares considerados de baixo risco materno-infantil. Em tais instituições, ainda é muito relevante a subnotificação da doença, impossibilitando o desenvolvimento factível de parâmetros de prevalência e incidência em nosso meio, e a questão da adoção do método profilático com a Imunoglobulina anti-D Rh, principalmente durante o período antenatal.

Já estamos percebendo maior mobilização para a implementação de medidas educacionais que sejam responsáveis pelo aumento do número de diagnósticos da doença em questão. Desta forma, reduzir custos torna-se mandatório. A implementação de métodos não invasivos para a detecção de anemia fetal nunca foi tão oportuna. Além da questão financeira, torna possível o seguimento dos protocolos ainda nos centros primários, desde que os mesmos estejam equipados com um aparelho de ultrassonografia com Doppler. Isto poderia aliviar os poucos centros de referência existentes, que no momento respondem por praticamente todos os casos.

Estima-se que o risco de complicações decorrentes da amniocentese seja de aproximadamente 1% e da cordocentese de 1% a 2%. Pode haver desenvolvimento de infecção, interrupção da gestação, parto pré-termo, ruptura prematura das membranas ovulares, corioamnionite e bradicardia fetal. Com o advento do uso da dopplervelocimetria para predição da anemia fetal, haverá uma diminuição da utilização de tais métodos invasivos e conseqüente redução da morbidade perinatal, até mesmo com a diminuição do agravamento da sensibilização materna quando do uso de tais procedimentos (uma hemorragia feto-materna

significativa pode estar presente em até 50% das pacientes submetidas a punção do cordão umbilical) (Taveira et al., 2003).

Alguns estudos de revisão já foram realizados sobre o assunto. A maioria utilizou a linguagem narrativa. Encontramos apenas uma revisão sistemática, realizada em 2001, quando a técnica ainda estava começando a ser utilizada. Desde então, muito se desenvolveu e os protocolos de seguimento da DHPN utilizando o Doppler de ACM começaram a ser adotados. Desta forma, uma nova revisão sistemática sobre o tema se torna relevante, frente aos benefícios potenciais relatados anteriormente.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O desenho de estudo utilizado foi a revisão sistemática, desenvolvida a partir de uma questão claramente formulada, utilizando-se de métodos explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente a pesquisa em questão e coletar e analisar dados dos estudos que estão incluídos na revisão. É importante para refinar a grande quantidade de informações e artigos disponíveis (Grimshaw et al., 2003).

Profissionais de saúde e pesquisadores necessitam das revisões sistemáticas para reunir de uma forma eficiente a informação existente sobre determinado assunto e assim oferecer dados para uma tomada de decisão racional (Oxman, 1994).

Desenvolvemos uma revisão sistemática sobre um teste diagnóstico e, como tal, ela possui algumas abordagens próprias para este tipo de estudo. Partimos de uma questão apropriada, incluindo uma descrição da doença e do teste de interesse, das questões dos pacientes que poderiam alterar a performance do teste, e da performance do teste comparada com a performance de outro teste (Glasziou et al., 2001).

2.1 A questão de pesquisa

O foco em questão normalmente engloba um assunto que ainda não foi bem elucidado (Mulrow, 1994). A avaliação da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média para predição de anemia fetal é um método recentemente adotado, que vem sendo utilizado em substituição ao já consagrado método de avaliação do líquido amniótico pela espectrofotometria. Por esse motivo, acreditando contribuir para elucidar o verdadeiro papel desta técnica na Doença Hemolítica Perinatal, o estudo em voga se torna oportuno e passou a constituir nossa questão de pesquisa.

2.2 Conhecimento prévio

Realizamos uma busca no Medline e na Biblioteca Cochrane de revisões sistemáticas anteriores sobre o assunto. Foi utilizado a seguinte combinação de palavras-chaves: (*Fetal anemia alloimmunization*) AND (*doppler middle cerebral artery MCA-PSV*) AND *Systematic Review*.

Como já descrito, encontramos apenas uma revisão sistemática sobre o assunto, publicado por (Divakaran TG et al., 2001) na *Obstetrics & Gynecology*, em setembro de

2001, com o título de “Noninvasive Techniques to Detect Fetal Anemia Due to Red Blood Cell Alloimmunization: A Systematic Review”. No entanto, o estudo não se limitou ao Doppler de ACM, abrangendo todos os métodos não invasivos. Atualmente, o pico sistólico da ACM vem ganhando espaço e se destacando dentre os outros parâmetros. Muitos estudos especificamente sobre este método foram realizados após este período, inclusive ao nível nacional, mas nenhuma revisão sistemática foi desenvolvida.

Foram encontrados alguns estudos que utilizaram a linguagem da revisão narrativa, que estão sendo de grande importância para a construção do nosso conhecimento prévio sobre a questão de pesquisa, principalmente os desenvolvidos por Giancarlo Mari e Kenneth J. Moise, Jr. Além disso, é de grande relevância também a troca de informações com os membros do Serviço de Medicina Fetal do *Instituto Fernandes Figueira / Fiocruz*, referência para a doença em questão e que atualmente vem adotando o protocolo com o uso do Doppler de ACM para a detecção da anemia fetal.

2.3 Métodos de procura e palavras-chave

A pesquisa dos resumos dos artigos foi feita na base de dados do (MEDLINE) e na base de dados do (LILACS).

A captação dos textos completos realizou-se inicialmente pelo Portal do Periódicos da Capes, através do endereço www.periodicos.capes.gov.br, cujo acesso é obtido nas Instituições de Ensino; pelo (SciELO), acessado pelo Portal da BIREME e que possui algumas revistas indexadas e de livre acesso, principalmente ao nível nacional; e pelo (MDCONSULT), que também disponibiliza algumas revistas com textos completos dos artigos.

Os artigos cujas revistas não se encontravam cadastradas nos Portais acima citados, foram captados através de Bibliotecas Institucionais, principalmente no Instituto Fernandes Figueira e na Fiocruz, ambas na cidade do Rio de Janeiro, e pelo Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos (SCAD) da BIREME.

A estratégia utilizada na procura inclui as seguintes combinações de palavras-chave:

- 1: Non-invasive tests
- 2: Fetal anemia
- 3: Alloimmunization
- 4: Isoimmunization
- 5: Red blood cell

- 6: MCA-PSV
- 7: Middle cerebral artery
- 8: Peak systolic velocity
- 9: Doppler ultrasonography
- 10: pt=REVIEW
- 11: pt=MEETING REPORT
- 12: pt=LETTER
- 13: pt=COMMENT
- 14: pt=EDITORIAL
- 15: pt=GUIDELINE
- 16: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
- 17 #2 #7 #8
- 18: #1 #2
- 19: #2 #3 #7 #8
- 20: #2 #6
- 21: #2 #3 #6
- 22: #2 #5 #7 #8
- 23: #2 #5 #6
- 24: #2 #9
- 25: #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
- 26: #25 NOT #16

2.4 Avaliação da qualidade e nível de evidência diagnóstica

Guiamos a avaliação da qualidade dos estudos a partir do checklist desenvolvido pela Cochrane Methods Working Group on Screening and Diagnostic Tests (tabela 2.1).

O estudo foi considerado qualitativamente mais adequado quando a abordagem da população de estudo foi realizada de forma consecutiva, o que diminui o viés de seleção e evita que apenas os casos mais graves sejam selecionados.

A comparação com o padrão-ouro é outro fator primordial para qualificar o estudo, independente se positivo ou negativo para anemia. A avaliação da acurácia de um teste é baseada na presença do padrão-ouro, considerado o indicador mais fiel da verdade e um meio de saber se a doença está ou não realmente presente (Fletcher RH et al., 1996). Em nosso estudo, consideramos a hemoglobina fetal e/ou neonatal como o padrão-ouro. Ou seja, a

dosagem da hemoglobina deve ter sido realizada em todos os conceitos (é muito comum o teste padrão-ouro não ser realizado nos casos em que o resultado é negativo para o teste em estudo, quando o mesmo é obtido por um método invasivo, como no caso em questão) (Glasziou et al., 2001).

Além disso, a presença do padrão-ouro é importante também para minimizar o viés de má classificação ou de medida, e o ideal é que o teste e o padrão-ouro sejam obtidos de forma independente um do outro.

Checklist para avaliação da qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica

Descrição Informativa sobre o estudo

- **Identificação do estudo**
- **Qual é o tipo de estudo?**
- **Quais testes estão sendo avaliados?**
- **Quais são as características da população e do local do estudo?**
- **O teste está sendo comparado com outros testes de rotina?**

O viés de seleção está sendo minimizado?

- **Os pacientes estão sendo selecionados de forma consecutiva?**

O desfecho final foi apurado adequadamente?

- **A decisão de realizar a referência padrão ouro foi independente do resultado do teste em estudo (i.e. evitar viés de verificação)?**
- **Se não, qual a porcentagem que não foi verificada?**

O viés de medida está sendo minimizado?

- **Há uma referência padrão válida?**
- **O teste e a referência padrão são medidos independentemente (i.e. cegos um para o outro)?**
- **O teste é medido independente de outras informações clínicas ou de outros testes?**

O confundimento está sendo evitado?

-
- **Se a referência padrão é um evento posterior ao que o teste objetiva prever, há alguma intervenção que possa influenciar o resultado do teste?**
-

Tabela 3 - Checklist da Cochrane Methods Working Group

Com esses dados em mãos, desenvolvemos um nível de evidência onde cada estudo foi classificado (tabela 4). Foram incluídos somente estudos nas categorias de evidência entre 1 e 4.

Nível de Evidência para Pesquisa Primária em Acurácia Diagnóstica

1. **Estudo duplo-cego, com presença de padrão-ouro de comparação obtido de forma independente e população adequada abordada de forma consecutiva.**
2. **Estudo duplo-cego, com presença de padrão-ouro de comparação obtido de forma independente e população adequada abordada de forma não-consecutiva ou limitado a uma população alvo de estudo.**
3. **Estudo não-cego, com presença de padrão-ouro de comparação obtido de forma independente e população adequada abordada de forma consecutiva.**
4. **Estudo não-cego, com presença de padrão-ouro de comparação obtido de forma independente e população adequada abordada de forma não-consecutiva ou limitado a uma população alvo de estudo.**
5. **Estudo duplo-cego, com população adequada, e ausência de padrão-ouro de comparação.**
6. **Padrão-ouro não obtido de forma independente ou opinião de especialista com ausência de uma abordagem crítica, baseado em princípios primários.**

Tabela 4 - Nível de Evidência Diagnóstica (Divakaran TG et al., 2001)

2.5 Critérios de Inclusão

A população de estudo, o método de intervenção e o desfecho foram os critérios abordados para definir a inclusão dos estudos.

Em relação à população, foram incluídos estudos observacionais, com gestantes isoimunizadas, com coombs indireto $> 1/8$, em qualquer idade gestacional, cuja abordagem foi feita de forma consecutiva ou não.

Quanto aos critérios de intervenção, os estudos incluídos foram os que utilizaram a técnica adequada para insonação da artéria cerebral média, através do corte ultra-sonográfico transversal do cérebro fetal ao nível do polígono de Willis, com ângulo entre o raio do transdutor e o eixo axial da ACM menor do que 20° , no terço proximal do vaso. Além disso, foram incluídos apenas os estudos que utilizaram o valor da V_{max} da ACM acima de 1,5MOM em relação à idade gestacional para prever anemia moderada a grave, por considerarmos o critério mais atual e menos estudado. Não consideramos a predição de anemia leve como relevante, já que esta condição normalmente é benigna e seu diagnóstico não modifica a propedêutica da doença hemolítica perinatal. Além disso, o estudo deveria ter a dosagem da hemoglobina fetal e/ou neonatal como padrão-ouro, obtida através de punção por cordocentese ou pós-parto.

A adoção da técnica adequada e a utilização de apenas pacientes com coombs indireto $> 1/8$ são importantes para garantir a aplicabilidade do estudo e, conseqüentemente, a validade de domínio (Glasziou et al., 2001).

Em relação ao desfecho, o estudo incluído poderia ser duplo-cego ou não, e o valor da hemoglobina abaixo do qual seria considerado anemia grave ou moderada poderia ser variável.

Limitamos-nos aos estudos de língua inglesa, portuguesa ou espanhola, indexados no Medline. Não propomos adotar limite de tempo.

As revisões narrativas, os editoriais e os relatos de caso foram utilizados para compor o conhecimento prévio sobre o assunto, explicitado com detalhes na introdução do projeto. Porém foram excluídos da análise dos dados da revisão sistemática.

Tais critérios foram aplicados a partir da leitura dos resumos dos artigos encontrados. Os artigos cujos resumos preencheram os critérios propostos foram selecionados para a leitura do texto completo. Quando não houve menção, a partir da leitura dos resumos, de nenhum critério que excluísse o estudo, ou seja, quando os critérios de inclusão não foram abordados pelos resumos, tais estudos também passaram a ser selecionados durante esta etapa do

processo.

Critério de Inclusão

- **Estudos Observacionais**
- **Gestantes com Coombs Indireto > 1/8**
- **Técnica de insonação adequada**
- **Vmax ACM \geq 1,5MOM como preditor de anemia**
- **Presença do padrão-ouro (hemoglobina fetal e/ou neonatal)**
- **Estudos de língua inglesa, portuguesa ou espanhola**

Tabela 5 - Critérios de inclusão

2.6 Avaliação da acurácia do teste

A avaliação da acurácia da medida da velocidade máxima da ACM foi realizada pela comparação dos seus resultados com o padrão-ouro, através da criação de tabelas 2x2, conforme ilustrado na figura

		Dosagem da Hb Fetal e/ou Neonatal	
		Anemia presente	Anemia ausente
Vmax ACM	\geq 1,5 MOM	Verdadeiro Positivo	Falso Positivo
	< 1,5 MOM	Falso Negativo	Verdadeiro Negativo

Figura 7. Tabela 2 x 2

A partir daí, pudemos obter informações importantes para a avaliação de um teste diagnóstico, tais como Sensibilidade, Taxa de Falso-Positivos, Razão de Verossimilhança, Probabilidade pré-teste e Probabilidade pós-teste.

2.6.1 Sensibilidade

Definida como a proporção dos indivíduos com a doença, que têm um teste positivo para a doença (Fletcher 1996). É dada como a razão entre o número de verdadeiros positivos para o teste sobre todos os conceptos com anemia.

Escolhe-se um teste sensível quando o fato de deixar de diagnosticar indivíduos com a doença for relevante. Em nosso caso, deixar de classificar o feto como anêmico impede a realização dos procedimentos que irão tratá-lo e evitar as possíveis complicações.

2.6.2 Taxa de falso-positivos

Também conhecida como 1 – Especificidade. É importante o conhecimento desta informação nos casos em que resultados falso-positivos podem ser responsáveis pela submissão a determinados procedimentos que podem causar dano ao indivíduo. No presente estudo, um feto diagnosticado como falso-positivo pode ser submetido a um procedimento invasivo sem necessidade, e conseqüentemente a todas as complicações inerentes ao mesmo.

É calculada pela razão entre o número de falso-positivos sobre todos os fetos com ausência de anemia.

2.6.3 A curva ROC

Através dos valores de sensibilidade e taxa de falso-positivos, podemos realizar um contrabalanço entre sensibilidade e especificidade, através da criação da curva ROC. Este gráfico é caracterizado pela ocupação da sensibilidade no eixo das ordenadas e da taxa de falso-positivos (1 – Especificidade) no eixo das abscissas. Determina-se arbitrariamente vários pontos de corte entre normal e anormal para o teste em questão e calcula-se a sensibilidade e a taxa de falso-positivos para cada um desses valores, plotando-se os pontos de convergência entre os dois no gráfico. A ligação entre esses pontos é o que denominamos de Curva ROC (receiver operating characteristics). A partir daí, pode-se escolher o melhor ponto de corte para o teste em questão, com adequada sensibilidade e especificidade. Traça-se uma diagonal no gráfico. Diz-se que o ponto que testes com bom poder discriminatório encontram-se distantes da diagonal e próximos ao canto superior esquerdo do gráfico e testes com baixo poder discriminatório encontram-se próximos à diagonal. A diagonal representa um teste que

não traz informação diagnóstica. Em geral, o melhor ponto de corte encontra-se no “ombro” da curva. A acurácia do teste pode ser obtida através do cálculo da área abaixo da curva, onde quanto maior a área, maior a acurácia (Fletcher).

Como exemplo, podemos observar a curva ROC do estudo de Detti L et al, de 2001 (figura 8), demonstrando a acurácia da velocidade máxima da ACM para predição de anemia leve, moderada e grave. Nela percebemos que a curva que encontra-se mais distante da diagonal é a da anemia grave, seguida pela anemia moderada e anemia leve. Portanto, nesse estudo, concluímos que o teste em questão tem melhor acurácia para os casos de anemia grave.

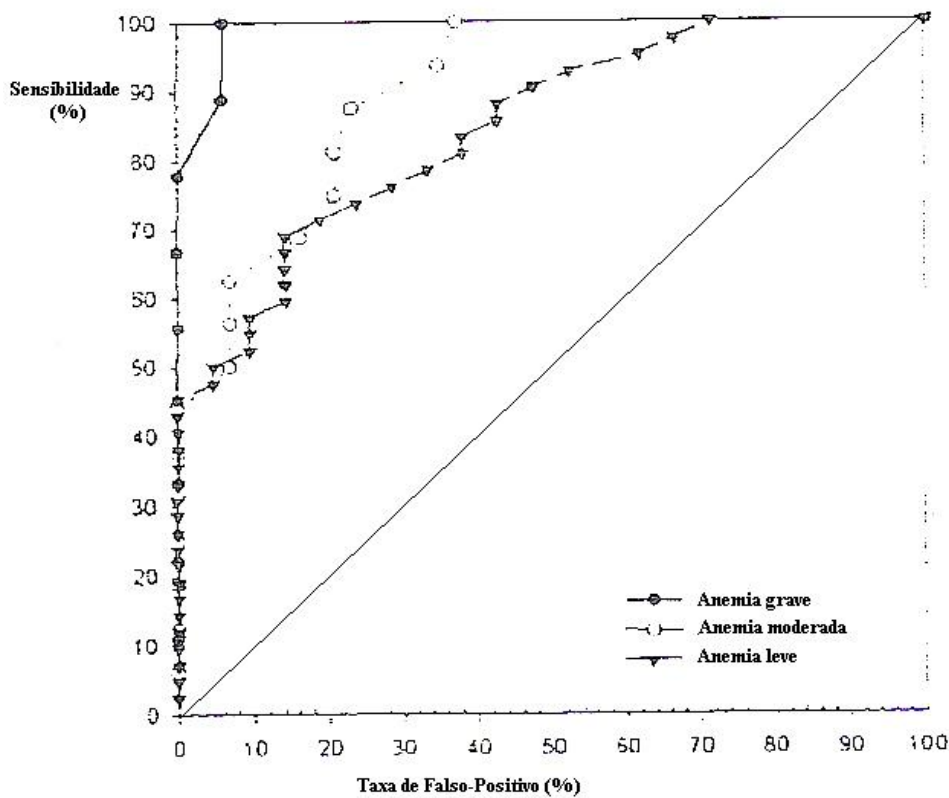


Figura 8. Curva ROC da Vmax da ACM como preditor da anemia fetal leve, moderada e grave em Detti L 2001.

Em nosso estudo, a criação de uma curva ROC que englobasse os valores de sensibilidade e taxa de falso-positivos de todos os estudos incluídos não foi viável, devido a heterogeneidade dos dados, principalmente no que diz respeito aos valores da hemoglobina adotados como ponto de corte para os tipos de anemia, que foram muito diferentes entre os estudos.

2.6.4 Razão de verossimilhança

Também conhecida como razão de probabilidade (RP) ou likelihood ratio (LR). É definida como a probabilidade do resultado em pessoas com a doença sobre a probabilidade do mesmo resultado nas pessoas sem a doença, sendo considerada uma forma alternativa de descrever o desempenho de um teste diagnóstico. Pode ser calculada tanto para resultados positivos quanto para resultados negativos.

Como exemplo, podemos citar o estudo do Mari em 2000. A razão de verossimilhança para o teste positivo foi de 8,45 e para o teste negativo de 0,02. Em outras palavras, a chance de um diagnóstico positivo de anemia pelo teste é 8,45 vezes maior na presença da doença em comparação com a ausência da doença. E, ao contrário, a chance de um diagnóstico negativo na presença da doença em comparação com a ausência é de 1/50.

Assim, valores extremamente altos para a razão de verossimilhança para um teste positivo (normalmente maior do que 10) ou valores extremamente baixos para razão de verossimilhança para um teste negativo (normalmente menor do que 0,1) podem confirmar ou excluir a doença, respectivamente, caracterizando de forma satisfatória a utilidade do teste na prática clínica. Valores de RV(+) entre 5 e 10 e para RV (-) entre 0,1 e 0,5 são considerados razoáveis, fornecendo uma informatividade moderada para o teste. A utilização da razão de verossimilhança desta maneira pode evitar que as inferências diagnósticas para o teste fiquem enviesadas (Khan KS et al., 1999).

2.6.5 Probabilidade pré-teste

É a prevalência da doença, dada pela razão entre todos os doentes e todos os doentes e não-doentes. Na prática, a avaliação de um teste diagnóstico é mais útil quando a presença da doença nem é muito e nem é pouco provável (Fletcher RH et al., 1996).

No estudo em questão, é interpretada como a probabilidade dos fetos com risco de anemia realmente serem anêmicos.

2.6.6 Probabilidade pós-teste

Indica a probabilidade de o indivíduo ter ou não a doença após o resultado do teste. Também conhecido como valor preditivo. É o teste de maior importância na prática clínica.

É denominado positivo quando probabilidade de ser portador da doença após o resultado positivo do teste, calculado pela razão entre os verdadeiros positivos e todos os indivíduos que obtiveram resultado positivo do teste. E, ao contrário, é chamado de negativo quando probabilidade de não ser portador da doença quando o resultado do teste é negativo, sendo calculado através da relação entre os verdadeiros negativos sobre todos os indivíduos com resultado negativo.

O cálculo da probabilidade pós-teste também pode ser realizado utilizando-se a razão de verossimilhança (RV), da seguinte forma:

$$[\text{probabilidade pré-teste} / (1 - \text{probabilidade pré-teste})] = \text{chance pré-teste}$$

$$\text{chance pré-teste} \times \text{RV} = \text{chance pós-teste}$$

$$[\text{chance pós-teste} / (1 + \text{chance pós-teste})] = \text{probabilidade pós-teste}$$

Portanto, em nosso estudo, a probabilidade pós-teste positivo demonstra a probabilidade do feto realmente ser anêmico se a Vmax da ACM for maior ou igual a 1,5MOM. Já a probabilidade pós-teste negativo é interpretada como a probabilidade de uma Vmax da ACM ser menor do que 1,5MOM e o feto realmente não estar anêmico.

3 RESULTADOS

A partir da estratégia de palavras-chave adotada, obtivemos 33 estudos pela pesquisa eletrônica (28 pelo MEDLINE e 05 pelo LILACS). A partir das listas de referências bibliográficas, acrescentamos mais 06 estudos. Portanto, no momento inicial, obtivemos 39 estudos potencialmente relevantes para a pesquisa em questão.

Em seguida, após a leitura dos mesmos, e a partir dos critérios de qualificação e dos critérios de inclusão propostos, 28 estudos foram excluídos da pesquisa. A figura 3.1 apresenta o fluxograma com as etapas da seleção.

Como já mencionado, a exclusão baseou-se nos critérios qualitativos e nos critérios referentes à população de estudo, à intervenção e ao desfecho.

Quanto ao critério qualitativo, um estudo foi excluído por estar abaixo do nível de evidência 4 (Roberts AB et al., 2001) e um estudo foi excluído por apresentar língua não-inglesa, não-espanhola e não-portuguesa (Kowalczyk D et al., 2003).

Em relação à população, cinco artigos foram excluídos por desenho de estudo inapropriado (Sepúlveda M et al., 2002; Bush MC et al., 2003; Joy SD et al., 2003; Orellana H et al., 2004; Mari G et al., 2005), cinco por incluírem casos de anemia fetal não-imune (Abdel-Fattah SA et al., 2001; Detti L et al., 2002; Mari G et al., 2002; Stefos T et al., 2002; Hernandez-Andrade E et al., 2004) e dois por apresentarem outro ponto de corte para o Coombs Indireto em relação à sensibilização materna (ambos apresentaram o corte de coombs indireto maior ou igual a 1:32) (Alshimmiri MM et al., 2003; Dukler D et al., 2003).

Cinco estudos foram excluídos por utilizarem outros parâmetros ultra-sonográficos para prever anemia fetal (Rightmire DA et al., 1986; Copel JA et al., 1988; Iskaros J et al., 1998; Haugen G et al., 2002; Ahmed B et al., 2005) e outros três por utilizarem um ponto de corte para Vmax da ACM diferente de 1,5MOM (Mari G et al., 1995; Abdel-Fattah SA et al., 2002; Bartha JL et al., 2005), no que diz respeito à intervenção. Além disso, um estudo (Bullock R et al., 2005) foi excluído por utilizar outro parâmetro para testar a acurácia do teste.

Finalmente, em relação ao desfecho, excluímos um artigo por não apresentar dados suficientes para a construção da tabela 2x2 (Hecher K et al., 1995) e outros quatro por apresentarem um desfecho diferente do uso da Vmax da ACM para predição da anemia fetal na DHPN (Mari G et al., 1990a; Mari G et al., 1990b; Mari G et al., 1997; Carmo et al., 1998).

Desta forma, um total de 11 estudos foram incluídos na revisão sistemática, por preencherem satisfatoriamente os pré-requisitos estabelecidos. Esses estudos e os critérios adotados para sua inclusão estão descritos na tabela 3.1.

O período de publicação dos estudos variou de 2000 a 2004. Assim, percebemos que, apesar de não termos estipulado nenhum período de tempo para a pesquisa dos estudos, todos os artigos incluídos são muito recentes. Portanto, esse fato só vem a ratificar o quanto a técnica é nova e o quanto precisa ser explorada, já que vem sendo cada vez mais empregada nos protocolos de pré-natal.

Todos os estudos foram publicados na língua inglesa, com exceção de Taveira 2004 (língua portuguesa) e Figueroa 2003 (língua espanhola). Dois estudos incluídos foram desenvolvidos no Brasil, a saber: Nishie 2003, que, apesar de publicado em inglês, foi realizado no Hospital Escola da USP, em São Paulo; e Taveira 2004, desenvolvido no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Obtivemos um N total de 688, a partir da soma dos casos de todos os estudos. A idade gestacional da população de estudo variou de 15 a 38 semanas. O desenho de estudo adotado foi prospectivo em oito dos onze estudos (Mari G et al., 2000; Teixeira JMA et al., 2000; Detti L et al., 2001; Deren Ö & Önderoglu L, 2002; Zimmerman R et al., 2002; Figueroa J et al., 2003; Nishie EN et al., 2003; Taveira et al., 2004), retrospectivo em dois (Pereira L et al., 2003; McLean LK et al., 2004) e do tipo seccional em um (Scheier et al., 2004). A seleção de pacientes foi consecutiva em três (Mari G et al., 2000; Teixeira JMA et al., 2000; Zimmerman R et al., 2002).

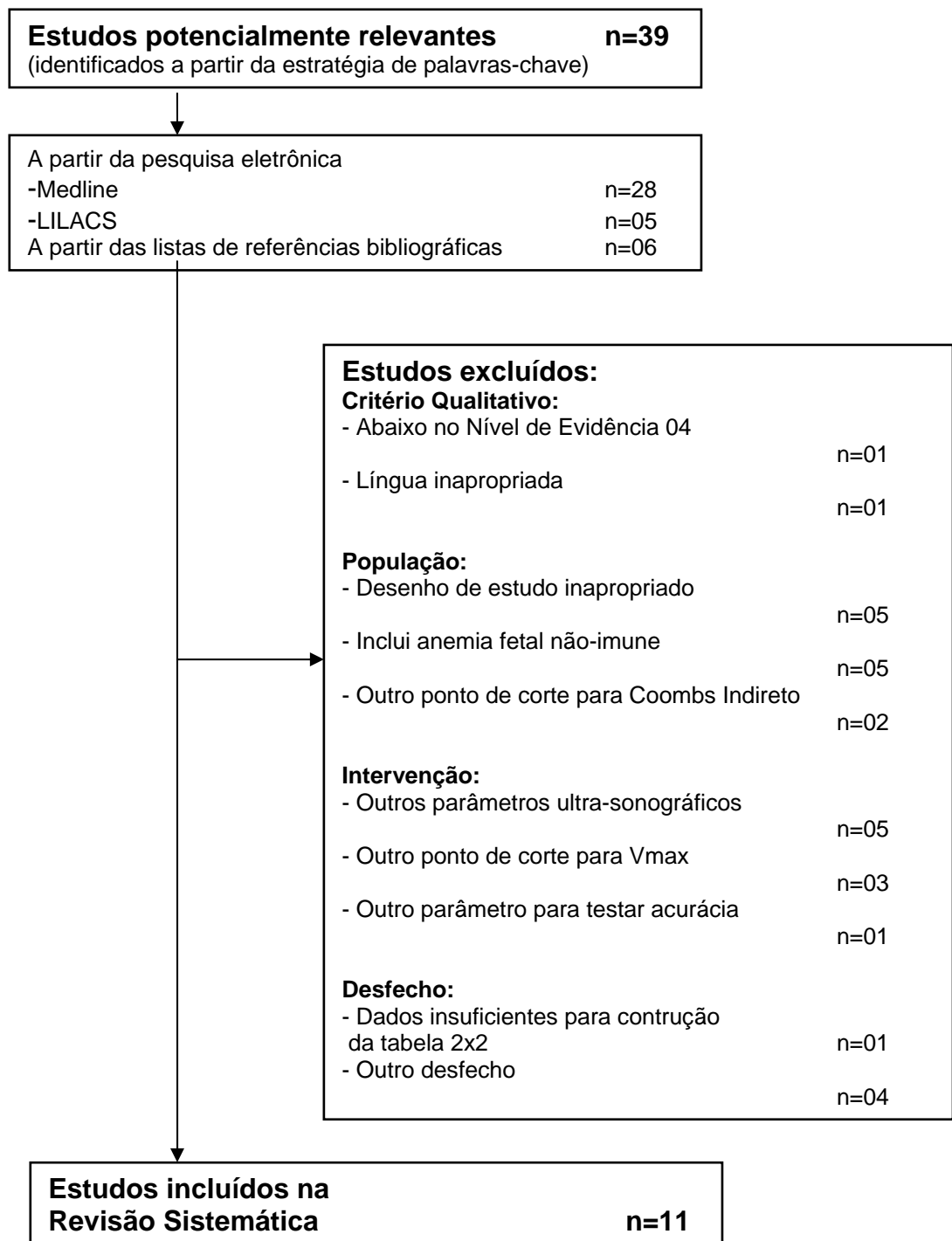


Figura 9 - Processo de seleção dos estudos

Seis estudos foram do tipo duplo-cego (Mari G et al., 2000; Teixeira JMA et al., 2000; Zimmerman R et al., 2002; Nishie EN et al., 2003; Scheier et al., 2004; Taveira et al., 2004). Quanto ao nível de evidência, três estudos foram categorizados como nível 1 (Mari G

et al., 2000; Teixeira JMA et al., 2000; Zimmerman R et al., 2002), outros três como nível 2 (Nishie EN et al., 2003; Scheier et al., 2004; Taveira et al., 2004) e cinco como nível 4 (Detti L et al., 2001; Deren Ö & Önderoglu L, 2002; Figueroa J et al., 2003; Pereira L et al., 2003; McLean LK et al., 2004). A amostra de sangue fetal como padrão-ouro está presente em sete estudos (Mari G et al., 2000; Teixeira JMA et al., 2000; Detti L et al., 2001; Deren Ö & Önderoglu L, 2002; Figueroa J et al., 2003; Nishie EN et al., 2003; Taveira et al., 2004), de sangue fetal e neonatal em três (Zimmerman R et al., 2002; Pereira L et al., 2003; Scheier et al., 2004) e apenas de sangue neonatal em um estudo (McLean LK et al., 2004).

Sete estudos incluíram fetos hidróticos e não hidróticos na sua população de estudo (Mari G et al., 2000; Teixeira JMA et al., 2000; Detti L et al., 2001; Zimmerman R et al., 2002; Figueroa J et al., 2003; Pereira L et al., 2003; Scheier et al., 2004), em três não havia fetos hidróticos (Deren Ö & Önderoglu L, 2002; Nishie EN et al., 2003; McLean LK et al., 2004) e um estudo não relatou a presença ou não de hidropsia (Taveira et al., 2004). Dois estudos apresentavam fetos transfundidos e não transfundidos (Deren Ö & Önderoglu L, 2002; Figueroa J et al., 2003) e um deles utilizou apenas fetos que já haviam sido transfundidos (Detti L et al., 2001). Nos demais, a realização da medida da Vmax de ACM foi realizada antes da transfusão (Mari G et al., 2000; Teixeira JMA et al., 2000; Zimmerman R et al., 2002; Nishie EN et al., 2003; Pereira L et al., 2003; McLean LK et al., 2004; Scheier et al., 2004; Taveira et al., 2004).

O ponto de corte utilizado para caracterizar o tipo de anemia variou muito entre os estudos, sendo responsável pela heterogeneidade da pesquisa. Esse foi o principal motivo pelo impedimento de uma análise quantitativa geral, impossibilitando a criação da curva ROC global e uma análise metanalítica. Desta forma, as características do teste diagnóstico e as medidas de acurácia foram calculadas individualmente para cada estudo.

Em todos os estudos a análise antigênica demonstrou que o anti-D foi o anticorpo irregular mais freqüente, como era esperado. Na tabela 3.3, apresentamos todos os anticorpos encontrados em todos os estudos incluídos. Muitos casos, em todos eles, possuíam mais de um anticorpo identificado. Como previamente já sabíamos que o anti-D é o mais freqüente e o que possui maior importância clínica, isolamos os casos em que tal anticorpo não foi identificado (descritos entre parênteses na tabela). Nesta situação, os demais anticorpos irregulares ganham importância clínica. Dentre eles, nos chama a atenção o anti-Kell, principalmente em Mari et al e Detti et al, onde em 17 e 8 casos, respectivamente, foram identificados não associados a anti-D.

Sete dos estudos (Mari G et al., 2000; Detti L et al., 2001; Zimmerman R et al., 2002; Figueroa J et al., 2003; Pereira L et al., 2003; McLean LK et al., 2004; Taveira et al., 2004) utilizaram a curva de normalidade que compara o valor de Vmax da ACM com a idade gestacional desenvolvida por Mari et al em 2000, a partir de indivíduos não-expostos ao fator de risco (no caso, consideramos fator de risco a presença de coombs indireto maior que 1:8). Três estudos criaram normogramas originais, a partir de sua própria amostra de não-expostos (Teixeira JMA et al., 2000; Deren Ö & Önderoglu L, 2002; Scheier et al., 2004). Um estudo utilizou o teste de correlação de Spearmann para comparar o resultado do teste com a hemoglobina dosada (Nishie EN et al., 2003).

A partir dos dados fornecidos, criamos a tabela 2x2 para cada estudo e calculamos os valores de sensibilidade, taxa de falso-positivos, razão de verossimilhança, probabilidade pré-teste e probabilidade pós-teste, pois os consideramos bons parâmetros para a análise de um teste diagnóstico e sua interpretação clínica, como já mencionado anteriormente.

Não pudemos discorrer sobre a acurácia do teste em fetos com anemia leve, devido dados insuficientes para a construção da tabela 2x2 nesses casos. Provavelmente essa situação está relacionada ao fato de casos de anemia leve serem de bom prognóstico, onde a conduta clínica não sofreria grandes mudanças após a realização do teste em questão. Por esse motivo, a tabela 3.2 descreve a acurácia do teste para cada estudo em relação a anemia moderada a grave, de grande importância clínica, onde o teste pode ser essencial para a mudança de conduta.

Admitindo que a razão de verossimilhança seja um bom parâmetro para avaliação da acurácia diagnóstica, percebemos que qualificam o teste da melhor forma são os desenvolvidos por McLean et al e por Pereira et al, com um LR(+) de 10 e 11, respectivamente, e ambos com LR(-) de praticamente zero. Dos estudos de caráter prospectivo, o melhor resultado de LR(+) foi obtido por Mari et al (8,45). Nishie et al e Figueroa et al apresentaram os piores valores de LR(+) (1,54 e 1,53, respectivamente). Por sua vez, Taveira et al e Teixeira et al apresentaram os piores valores para LR(-) (0,21 e 0,32, respectivamente).

Quanto a probabilidade pré-teste, o estudo de Figueroa et al apresentou a mais alta (72%), enquanto o de Zimmermann et al e McLean et al as mais baixas (ambos 7%). Marie et al e Scheier et al foram os que apresentaram o maior aumento da probabilidade pós-teste positivo em relação à probabilidade pré-teste (aumento de 48 e 41 percentual, respectivamente). O maior valor absoluto da probabilidade pós-teste positivo ficou por conta de Deren et al (90%). Mari et al, Detti et al, McLean et al e Pereira et al foram os que apresentaram probabilidade pós-teste negativo nula (logicamente por apresentarem uma

sensibilidade de 100%). A menor taxa de falso-positivos foi obtida por Pereira et al (9%), seguido por Deren et al e McLean et al, ambos com 10%.

Critérios

de

inclusão

Estudos	NE ¹	N	IG	Nomenclatura	DE	População		Intervenção		Desfecho			
						Seleção	Hidropsia ²	Transfusão ³	Técnica	Padrão-ouro	Duplo-cego?	Tipo de Anemia	Conte Hb
Mani 2000	1	111	15-36	Próprio	Prospectivo	Consecutiva	Ambos	Não	Adequada	Sangue fetal	Sim	Moderada a Grave	< 0,65MOM
Teteta 2000	1	26	15-35	Próprio	Prospectivo	Consecutiva	Ambos	Não	Adequada	Sangue fetal	Sim	Leve	- 2 a - 3SD
Zimmermann 2002	1	125	16-37	Curva de Mani	Prospectivo	Consecutiva	Ambos	Não	Adequada	Sangue fetal e neonatal	Sim	Grave	< 0,55MOM
Nishie 2003	2	30	26,7 (média)	Teste de correlação de Spearman	Prospectivo	Não relatada	Não	Não	Adequada	Sangue fetal	Sim	Moderada	< - 3SD
Taveira 2004	2	83	20-34	Curva de Mani	Prospectivo	Não relatada	Não relatado	Não	Adequada	Sangue fetal	Sim	Moderada a Grave	< 10 g/dl

Tabela 1. Avaliação qualitativa dos estudos incluídos

*1 NE = Nível de Evidência

*2 Não = apenas não-hidróticos; Ambos = hidróticos e não-hidróticos; Sim = apenas hidróticos

*3 Não = não submetidos à transfusão; Ambos = transfundidos e não-transfundidos; Sim = apenas transfundidos.

Scheier 2003	2	58	19-38	Próprio	Corte Transversal	Não relatada	Ambos	Não	Adequada	Sangue fetal e neonatal	Sim	Leve	-2 a -4SD
												Moderada	-4 a -6SD
													< -6SD
Figuera 2003	4	18	18-34	Curva de Mari	Prospectivo	Não consecutiva	Sim	Ambos	Adequada	Sangue fetal	Não	Grave	< 8gal
Deren 2002	4	103	24-33	Próprio	Prospectivo	Não relatada	Não	Ambos	Adequada	Sangue fetal	Não	Grave	< 0,60MOM
Detti 2001	4	64	19-36	Curva de Mari	Prospectivo	Não relatado	Ambos	Sim	Adequada	Sangue fetal	Não	Leve	0,84 a 0,65MOM
												Moderada	0,65 a 0,55MOM
													< 0,55MOM
McLean 2004	4	42	18 - 36	Curva de Mari	Retrospectivo	Não consecutiva	Não	Não	Adequada	Sangue neonatal	Não	Leve	0,84 a 0,65MOM
													0,65 a 0,55MOM
													< 0,55MOM
Pereira 2003	4	28	22 - 34	Curva de Mari	Retrospectivo	Não consecutiva	Ambos	Não	Adequada	Sangue fetal e neonatal	Não	Leve	0,84 a 0,65MOM
													0,65 a 0,55MOM
													< 0,55MOM

Tabela 6. Continuação

Estudos	Anemia moderada a grave		LR (+)	LR (-)	Prob pré-teste (%)		Prob pós-teste (%)	
	Teste (+) (S) n (%)	Teste (-) (1 - S) n (%)			LR (+)	LR (-)	(+)	(-)
Mari 2000	35/55 (100)	9/76 (12)	8,45	0,02	32	80	0	
Teixeira 2000	5/6 (83)	4/20 (20)	4,15	0,21	23	56	5	
Zimmermann 2002	8/9 (89)	27/116 (23)	6,77	0,14	7	22	1	
Nishie 2003	7/7 (100)	8/23 (35)	1,54	0	23	46	0	
Taveira 2004	2/33 (6)	11/50 (22)	3,41	0,32	39	69	17	
Scheier 2003	2/23 (6)	5/35 (14)	6,86	0,05	40	81	3	
Figueroa 2003	12/13 (92)	2/5 (40)	1,53	0,20	72	85	25	
Deren 2001	4/53 (85)	5/30 (10)	8,50	0,17	51	90	15	
Detti 2001	17/17 (100)	25/47 (53)	1,85	0	26	40	0	
McLean 2004	3/5 (100)	4/39 (10)	10	0	7	42	0	
Pereira 2003	5/5 (100)	2/23 (9)	11	0	17	71	0	

Tabela 1 - Análise quantitativa dos estudos incluídos

<i>Estudos</i>	<i>D</i>	<i>C</i> (*)	<i>c</i> (*)	<i>E</i> (*)	<i>e</i> (+)	<i>Kell</i> (*)	<i>Kuhl</i> (*)	<i>Duff</i> (*)	<i>M</i> (*)	<i>U</i> (*)	<i>S</i> (*)	<i>Fy</i> (*)	<i>Cw</i> (*)
Mani 2000	84	5(2)	3(3)	8(6)	0	18(17)	1(0)	1(1)	1(1)	0	0	0	0
Teixeira 2000	24	2(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zimmermann 2002	90	20(0)	11(0)	14(0)	0	14(0)	2(0)	2(0)	2(0)	1(0)	1(0)	0	0
Nishie 2003	28	9(0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Taveira 2004	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Scheier 2003	48	23(3)	1(1)	3(1)	0	3(2)	0	0	0	0	0	2(2)	0
Figueroa 2003	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deren 2001	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Detli 2001	53	5(1)	1(1)	1(1)	0	8(8)	1(1)	0	0	0	0	0	0
McLean 2004	20	6(6)	2(2)	8(8)	2(2)	0	2(2)	1(1)	1(1)	0	0	0	1(1)
Pereira 2003	16	6(1)	2(2)	4(3)	1(1)	0	0	0	2(0)	1(1)	0	1(1)	1(1)

Tabela ∞ Número de anticorpos irregulares identificados nos estudos

*N não associado a anti-D

4 DISCUSSÃO

A medida da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média é uma técnica muito recente utilizada para a predição da anemia fetal. Não é de se estranhar, portanto, que um número razoavelmente pequeno de estudos tenha sido publicado sobre o assunto. De qualquer forma, apesar deste fato, a relevância e a aplicabilidade clínica da adoção deste método é de grande monta em nosso meio, capaz de modificar intensamente a propedêutica da doença hemolítica perinatal.

4.1 Os estudos de Mari

O estudo de Mari et al (1995) foi um marco na história da utilização do teste em questão, considerado um precursor para a realização do doppler nos protocolos da doença hemolítica perinatal. A partir de seus achados, vários serviços começaram a utilizar a técnica no acompanhamento da gestante sensibilizada, tamanha a eloqüência de seus resultados. Em nossa revisão sistemática, tal estudo foi excluído, pois consideramos a curva que utiliza o ponto de corte de 1,5MOM para predizer anemia moderada a grave, desenvolvida pelo próprio autor cinco anos depois, como um critério de inclusão em nossa revisão sistemática, já que a consideramos a forma mais atual e promissora no acompanhamento da doença hemolítica perinatal.

Assim, o estudo de Mari et al (2000), adotando os critérios de inclusão e atualizando o estudo desenvolvido em 1995, foi prontamente incluído na pesquisa. A qualidade do estudo é inquestionável. Percebemos uma razão de verossimilhança para um teste positivo de 8,45, o que nos fornece uma informação bastante consistente em relação ao fato de podermos quase confirmar a anemia fetal quando se obtém um resultado maior do que 1,5MOM para o teste. Além disso, o valor de 0,02 para a razão de verossimilhança para um teste negativo praticamente exclui a anemia se V_{max} de ACM menor do que 1,5MOM. Isso se confirma com a probabilidade pós-teste negativo de zero, ou seja, a probabilidade do feto estar anêmico após um resultado menor do que 1,5MOM é nula. Logicamente, este fato está co-relacionado à alta sensibilidade encontrada no estudo em questão (100%).

Além disso, corrobora a importância do estudo de Mari et al (2000) o fato de ser classificado como nível de evidência um, possuir uma amostra consideravelmente alta ($n=111$) e a adoção de um delineamento prospectivo. Um ponto que poderia deixar em dúvida a qualidade do estudo seria a presença de fetos hidróticos na sua amostra. Sabe-se que a

presença de hidropsia fetal por si só já caracteriza o quadro de anemia, não havendo necessidade de outro tipo de comprovação. Porém, em tal estudo, os fetos hidróticos foram mantidos com o objetivo de avaliar o quanto o teste é capaz de prever anemia independente da presença ou ausência de hidropsia. O valor acima de 1,5MOM foi obtido em todos os fetos hidróticos, o que fala a favor da validade do teste. Além disso, a comparação da área abaixo da curva ROC para todos os fetos com anemia em relação aos fetos com anemia sem hidropsia não mostrou diferenças significativas na acurácia do teste em questão.

Os estudos que vieram a seguir praticamente foram realizados como forma de questionamento ao estudo desenvolvido por Mari et al (2000). Portanto, nossa revisão sistemática talvez tenha como finalidade ratificar ou não o que esses autores fizeram em 2000 com seu grande estudo.

4.2 O desenho de estudo

McLean et al (2004), apesar do ótimo desempenho obtido nos resultados das medidas de acurácia em testes diagnósticos, adotaram o desenho retrospectivo em seu estudo. Esse fato pode comprometer a qualidade do estudo, já que não ocorre concomitantemente à realização do teste. Ou seja, já parte de um momento onde a medida da Vmax da ACM já foi realizada e os casos de anemia já foram identificados. Essa situação torna o estudo vulnerável a muitos vieses, principalmente ao de seleção. Além disso, não fez uso de uma curva de normalidade própria. Portanto, não há como garantir a similaridade das características entre casos e controles, que é um princípio básico nesse tipo de estudo. Em muitas ocasiões, adota-se a técnica de pareamento para garantir esse princípio, onde para cada caso adota-se um controle com características similares, exceto o fato de não ser portador da doença em questão. No estudo de McLean et al, não há relato da realização deste tipo de técnica, o que nos faz pensar que quase certamente não foi desenvolvida.

O delineamento do tipo corte transversal ou seccional foi adotado por Scheier (2003). Este tipo de desenho de estudo é ideal para estimar a prevalência das doenças, pois produz um corte instantâneo de uma situação em uma determinada população de estudo, em um único momento histórico. Portanto, não é muito adequado nas situações em que se quer estudar causalidade, como em nossa pesquisa. Porém, um ponto a favor em relação à qualidade do estudo em questão foi a criação de sua própria curva de normalidade, situação que discutiremos em um tópico adiante.

Os demais estudos utilizaram o delineamento prospectivo, baseado na presença de casos expostos ao fator de risco, ou seja, gestantes com coombs indireto maior que 1:8; e não-expostos ao fator de risco, fundamentais para a construção das curvas de normalidade, onde o valor de 1,5MOM foi considerado o ponto de corte em todos eles. O estudo e a realização do teste cuja acurácia está sendo analisada ocorrem ao mesmo tempo, de forma concomitante. O delineamento prospectivo é encarado como uma das formas mais seguras de desenho de estudo quando se fala em pesquisa de acurácia de testes diagnósticos, com índices pequenos de erros aleatórios.

4.3. Importância de uma técnica adequada

Todos os estudos incluídos relataram uma boa técnica para avaliação dopplervelocimétrica da artéria cerebral média. Como já descrito anteriormente, é essencial que o examinador parta de um corte transversal da cabeça fetal ao nível do diâmetro biparietal, com visualização dos tálamos e cavum do septo pelúcido, progredindo-se caudalmente até a base do cérebro, com visualização do osso esfenoide e identificação da artéria cerebral média no polígono de Willis, através do mapeamento pelo color-doppler.

Em todos os estudos, o vaso foi insonado em seu terço proximal. Mari et al (2000), por exemplo, relatam que a artéria cerebral média deve ser insonada o mais próximo possível de sua origem, pois acreditam que quanto mais distante a insonação, menor a velocidade sistólica.

O ângulo entre o transdutor e o mesmo foi menor do que 20° em todos eles. Alguns estudos foram ainda mais longe, aproximando o ângulo o mais próximo possível de zero graus (Mari 2000; Nishie 2003; Figueroa 2003; McLean 2004). Zimmermann et al (2002) relatam uma correção do ângulo quando não foi possível obtê-lo o mais próximo possível de zero graus, enfatizando que a não obtenção de um ângulo de pelo menos 10° a 15° pode introduzir um erro significativo, já que a obtenção do pico sistólico máximo da artéria cerebral média depende da medida do co-seno deste ângulo. McLean et al (2004) excluíram todos os casos com ângulo superior a 11°.

A medida da velocidade sistólica foi feita no ponto mais alto da onda durante a análise espectral. Taveira et al (2004) obtiveram o fluxograma após a observação de pelo menos cinco ciclos cardíacos consecutivos e uniformes, calculando-se a média aritmética de três ciclos. Teixeira et al (2000) afirmam que todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo observador, e o valor do teste foi obtido após a média de cinco ondas uniformes consecutivas, sendo descartada se o coeficiente de variação foi maior do que 5%. McLean et al (2004)

realizaram múltiplas medidas e adotaram o valor mais alto, com o ângulo de insonação o mais próximo possível de zero, como a medida do pico sistólico máximo. Em todos os estudos, essa medida foi realizada na ausência de movimentação e respiração fetal.

Scheier et al (2003) se atentaram ao fato de evitar uma pressão desnecessária na cabeça fetal, com manutenção dos índices térmicos e mecânicos mantidos sempre abaixo de um.

Como podemos perceber, inúmeros detalhes compõem a realização de uma boa técnica de insonação e somente desta forma a qualidade do teste é garantida. Em nossa prática clínica, algumas situações corriqueiras impedem a obtenção de ondas com a qualidade referida, comprometendo a fidedignidade da técnica. Como exemplo, podemos citar a apresentação pélvica do feto, que muitas vezes dificulta o acesso ao corte ideal da cabeça fetal e a manutenção de um ângulo entre o transdutor e o vaso menor do que 20°. Além disso, torna a cabeça fetal mais vulnerável à movimentação do que as apresentações cefálicas.

Assim, é essencial que nos atentemos à realização o mais apurada possível da medida em questão, tão bem abordada nos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Somente desta forma iremos garantir a plausibilidade e a reprodutibilidade da técnica proposta, tão promissora na prática da Medicina Fetal.

4.4. As curvas de normalidade

O normograma criado por Mari et al em seu estudo de 1995, a partir da análise seccional de 135 fetos normais, foi um marco na história da propedêutica da doença hemolítica perinatal. Porém, muitos centros de Medicina Fetal não o haviam adotado como protocolo, lançando mão ainda da análise espectrofotométrica a partir da amniocentese.

O estudo realizado pelo mesmo autor em 2000 e a criação de uma nova curva de normalidade, a partir de uma segunda amostra de fetos sob risco de anemia imune, parece que veio para consolidar de vez o método. Nesse novo estudo, tanto para fetos normais quanto para os expostos ao fator de risco, os valores da hemoglobina fetal e da velocidade máxima da artéria cerebral média em relação à idade gestacional foram descritos como múltiplos da mediana, homogeneizando o padrão de resultados tanto para o teste em estudo como para o padrão-ouro. Os pontos de corte tanto para a predição da anemia com o doppler quanto para o diagnóstico do tipo de anemia através da dosagem da hemoglobina foram baseados em cálculos estatísticos.

Em nossa pesquisa, percebemos que muitos autores utilizaram o normograma de Mari. Como já descrito, sabemos que tal gráfico é de boa qualidade e aplicabilidade. Porém, o

mesmo pode comprometer a qualidade dos estudos que o adotaram, na medida em que a população de fetos normais utilizada para a criação da curva pode não refletir a realidade da população de estudo dos artigos em questão.

Essa situação se agrava principalmente nos estudos com delineamento retrospectivo, onde o princípio da comparabilidade entre casos e controles deve ser obedecido. Dessa forma, não há como garanti-lo, podendo enviesar tais estudos.

Os estudos de Teixeira et al (2000), Scheier et al (2003) e Deren et al (2002) foram os únicos que criaram a sua própria curva de normalidade, com uma amostra de fetos normais de sua própria população de estudo. Adotaram os mesmos padrões estabelecidos por Mari, porém desta forma apuram a qualidade do estudo, garantindo a comparabilidade entre expostos e não-expostos.

Quanto mais estudos constroem seus normogramas, maior o potencial da aplicabilidade e da validade de domínio da nossa revisão sistemática, já que teremos várias amostras diferentes, de várias regiões do mundo. Por esse motivo, cabe aqui enfatizar a performance qualitativa de tais estudos, onde o de Deren et al (2002) foi o que obteve os melhores resultados, porém é o único com nível de evidência diagnóstica quatro. O estudo de Teixeira et al (2000) é o único dos três com nível de evidência um e foi o que obteve os piores resultados, com um LR (+) de 4,15, um LR(-) de 0,21, uma probabilidade pós-teste positivo de 56% e negativo de 5%. Já o de Scheier et al (2003) apresenta resultados um pouco melhores, porém encontra-se no nível dois de evidência diagnóstica.

4.5 O padrão-ouro

Nosso critério de inclusão para a introdução do padrão-ouro foi bem abrangente. Definimos como padrão-ouro a dosagem da hemoglobina fetal ou neonatal, com apresentação de forma variada, tanto dos pontos de corte para os tipos de anemia como para as unidades de medida utilizadas. Como consequência, obtivemos estudos bastante heterogêneos em relação a esse parâmetro.

Alguns estudos adotaram somente a amostra de sangue fetal, antes da realização dos procedimentos invasivos. Outros já incluíram amostras dosadas após a realização dos procedimentos. E ainda existem aqueles que incluíram amostras de sangue neonatal, coletadas após o nascimento dos fetos.

A amostra de sangue neonatal está sujeita a alguns erros aleatórios. É possível, por exemplo, que haja confundimento, já que intercorrências durante o período do parto e nas

primeiras horas de vida do recém-nascido podem mascarar o exame. No estudo de Mclean et al (2004), por exemplo, a amostra de sangue é apenas neonatal. Além dos fatores citados anteriormente, pode comprometer em muito a qualidade desse estudo o fato da coleta do sangue ter sido realizada muito tempo depois da realização do teste, tornando tais casos passíveis de várias mudanças durante este intervalo.

O método de dosagem da hemoglobina não está explícito na maioria dos estudos. Sabemos que a hemoglobina fetal pode ser dosada tanto em ambiente laboratorial como pelo aparelho que denominamos de hemoglobinômetro, que é portátil, alocado na sala de realização do procedimento e muito usado por vários centros de Medicina Fetal. Apenas Taveira et al (2004) descrevem o uso do haemocue®. Os demais estudos que utilizaram amostra de sangue fetal não discriminam o método de coleta utilizado.

Essa é uma questão importante, pois acredita-se que o hemoglobinômetro ofereça dosagens com uma margem de erro maior do que as dosagens feitas em laboratório. Um estudo publicado na revista *Anaesthesia* em 1998 (Lardi AM et al., 1998) promoveu uma análise comparativa entre o uso do Haemocue® e do Coulter Max-M, que é um método laboratorial, através de cinquenta e duas amostras de sangue dosadas no intervalo de cirurgias que abordavam a artéria aorta de forma eletiva. Apesar de concluírem por não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois, os limites de discordância entre um método e outro variaram de -0,37 a +0,45g/dl. Ou seja, em alguns casos pode haver uma discordância maior do que 1g/dl, que muitas vezes pode ser crucial para definir o tipo de anemia. Assim, caracterizamos como uma falha da maioria dos estudos incluídos em nossa revisão sistemática o não relato do método de dosagem da hemoglobina fetal.

Devido tamanha heterogeneidade em relação ao padrão-ouro, o prosseguimento de nossa pesquisa e a realização de uma metanálise tornou-se praticamente impossível. Optamos, portanto, pela análise individual dos estudos incluídos, bem como dos pontos em comum e divergentes entre eles, possibilitando uma conclusão razoavelmente adequada da acurácia do teste em questão.

4.6 A questão da hidropsia fetal

Sabemos que a presença de fetos hidróticos tem uma relação direta com a gravidade dos casos incluídos na amostra. Dessa forma, a qualidade do estudo pode estar comprometida, pois tais fetos são de antemão sabidamente anêmicos.

Mari et al, em seu estudo de 2000, incluem fetos hidróticos em sua amostra, porém, como descrito anteriormente, conseguem provar de forma estatística que não houve comprometimento do resultado final.

Percebemos que Figueroa et al (2003) utilizaram grande quantidade de fetos graves em sua amostra. Isso pode ser confirmado pela probabilidade pré-teste alta, de 72%. Nesse estudo, foram incluídos fetos que já haviam sido submetidos a transfusões sanguíneas e que, portanto, possuíam grande possibilidade de terem sua anemia corrigida. A amostra em questão é pequena, de apenas três fetos, e dois deles hidróticos. Porém, várias medições do teste foram realizadas para compor o n de 18. O índice de falso-positivos alto (40%) e a razão de verossimilhança para o teste positivo baixa (1,53) podem levantar uma questão importante sobre o intervalo ideal para a repetição do teste em fetos graves. Esses parâmetros citados podem estar traduzindo fetos graves, que já foram submetidos à transfusão e que ainda possuem um nível de hemoglobina satisfatório no momento da repetição do teste. Neste trabalho, o intervalo entre os exames variou de três a sete dias. A realização de novos estudos com tal abordagem torna-se importante no sentido de elucidar essa questão: poderíamos aumentar o intervalo de realização do doppler da ACM em fetos graves para uma a duas semanas?

Nos demais estudos que utilizaram tanto fetos hidróticos como não hidróticos em sua amostra os resultados obtidos foram muito diversificados. O mesmo ocorreu para os estudos que utilizaram apenas fetos não hidróticos (Nishie et al 2003 e Deren et al 2003). O estudo de Nishie et al (2003) apresentou uma taxa de falso-positivos alta (35%), um LR(+) baixo (1,54) e uma probabilidade pós-teste positivo baixa (46%). Ao contrário, o estudo de Deren et al (2003) apresentou resultados bem mais consistentes, com um LR(+) de 8,50 e uma probabilidade pós-teste positivo de 90%. Como um ponto a favor para esse último estudo temos a construção de sua própria curva de normalidade.

Portanto, a questão da inclusão ou não de fetos hidróticos na amostra da população de estudo como um critério modificador da análise da acurácia do teste em questão ainda não está bem elucidada. Parece-nos não modificar o resultado final, mas a maioria dos estudos não deixa evidente tal conclusão.

4.7 Realização do teste após transfusão fetal

Como já descrito anteriormente, ocorrem mudanças das características do sangue fetal após a introdução de sangue adulto, com aumento da agregação eritrocitária e aumento da viscosidade sanguínea. Dessa forma, acredita-se que haja uma diminuição da medida da V_{max} da ACM, o que poderia ser responsável por tornar o teste falso-negativo. Por esse motivo, a maioria dos centros de Medicina Fetal ainda não utiliza essa técnica em fetos já previamente transfundidos, porém essa situação ainda não foi objetivamente esclarecida.

O único estudo incluído nessa revisão sistemática que visou esse tipo de abordagem foi o realizado por Detti et al em 2001. Apesar da sensibilidade de 100% (todos os fetos anêmicos foram diagnosticados), a taxa de falso-positivos é alta (53%) e, conseqüentemente, o LR(+) é baixo (1,85), bem como a probabilidade pós-teste positivo (40%). Portanto, levando-se em consideração esse estudo isoladamente, muitos fetos não anêmicos seriam submetidos a uma nova transfusão desnecessariamente.

No entanto, vale lembrar que tal estudo possui um nível baixo de evidência diagnóstica e não utilizou seu próprio normograma. Além disso, como se trata do único trabalho que trata da questão, qualquer tentativa de análise e conclusão sobre a utilização do doppler pós-transfusional será incompleta.

Assim, para que a técnica pós-transfusional passe ou não a ser utilizada rotineiramente é importante que novos estudos com tal abordagem sejam desenvolvidos.

4.8 Variedade antigênica

Já está descrito e provado que a maioria dos casos de doença hemolítica perinatal ocorre a partir da produção de anticorpos do tipo D do grupo Rh. A maioria dos relatos demonstra que os casos referentes aos outros subtipos são muito pouco incidentes.

Entretanto, após análise da tabela 3.3, percebemos que o número de gestantes sensibilizadas pelos outros tipos de anticorpos, na ausência de associação com anti-D é significativo. Chamamos atenção aqui para os anticorpos do tipo Kell, que aparecem de forma isolada em um número razoável de gestantes. Como maior exemplo temos o trabalho de Mari et al (2000), onde das dezoito gestantes onde o anti-Kell foi identificado, dezessete o possuíam de forma não associada ao anti-D. Anti-C e anti-E também tiveram destaque, contudo fazem parte do grupo Rh.

O fato de estarmos destacando a incidência de anticorpos do tipo Kell é importante para que possamos estar alerta quanto à necessidade de solicitação da dosagem de anticorpos irregulares mesmo em gestantes Rh positivo, pois podem estar acometidas pelos outros subgrupos.

4.9 Método invasivo x Método não-invasivo

Dois estudos incluídos em nossa revisão abordaram a comparação entre a realização de espectrofotometria do líquido amniótico e a medida dopplervelocimétrica da artéria cerebral média para a predição de anemia fetal. Foram eles os trabalhos de Nishie et al (2003) e Pereira et al (2003).

O estudo de Nishie et al (2003) foi realizado no Hospital Escola da Universidade de São Paulo (USP) e utilizou uma amostra de vinte e oito gestantes sensibilizadas, limitando o estudo apenas para as que o anticorpo do tipo D foi identificado. Pereira et al (2003) também utilizaram uma amostra de 28 fetos e o estudo foi realizado na Universidade Thomas Jefferson, na Filadélfia. Em todos os casos o doppler foi realizado antes da amniocentese.

Na tabela 4.1, descrevemos os principais resultados estatísticos da comparação realizada por Nishie et al (2003) e Pereira et al (2003) para predição de anemia grave. Percebemos que o doppler obteve sensibilidade de cem por cento nos dois estudos. No estudo de Nishie et al (2003), o doppler apresentou uma sensibilidade maior e uma especificidade menor que a espectrofotometria. Ou seja, a chance da gestante com feto anêmico realmente possuir um teste positivo é maior para medida do doppler do que para a espectrofotometria, e, ao contrário, a chance de se obter um resultado do teste negativo em fetos realmente não anêmicos é maior para a espectrofotometria do que para o doppler. No estudo de Pereira et al (2003), tanto a sensibilidade quanto a especificidade foram maiores para a medida do doppler.

Quanto à aplicabilidade do teste, os resultados para o valor preditivo negativo foram semelhantes nos dois estudos, com cem por cento para o doppler e aproximadamente noventa e cinco por cento para a espectrofotometria, enfatizando que a chance do feto realmente não ser anêmico na presença do teste negativo é maior quando se utiliza a medida do doppler. Quanto ao valor preditivo positivo, os resultados foram divergentes, sendo maior para a espectrofotometria no estudo de Nishie et al (2003) e maior para a medida do doppler no estudo de Pereira et al (2003). Portanto, concluímos que, na presença de um teste positivo, as chances do feto realmente ser anêmico se equivalem entre os dois métodos.

	<i>Vmax-ACM > 1,5MOM (%)</i>		<i>Espectrofotometria zona III (%)</i>	
	Nishie et al (2003)	Pereira et al (2003)	Nishie et al (2003)	Pereira et al (2003)
Sensibilidade	100	100	86	80
Especificidade	65	91	100	78
Valor Preditivo (+)	47	71	100	44
Valor Preditivo (-)	100	100	96	95

Tabela 4.1. Comparação entre acurácia do doppler e amniocentese para predição de anemia fetal grave.

Ao concluírem, Nishie et al (2003) postulam que a medida dopplervelocimétrica da ACM e a espectrofotometria se equivalem em termos de acurácia para a predição da anemia fetal, porém com a vantagem do doppler ser um método não invasivo, evitando-se, por exemplo, a realização de amniocenteses seriadas para a determinação do melhor momento para a realização da cordocentese. Já Pereira et al (2003) concluem que a medida da Vmax da ACM possui uma acurácia preditiva maior que a espectrofotometria para a detecção de anemia fetal moderada a grave, eliminando a necessidade da realização da amniocentese em gestantes sensibilizadas.

Um outro ponto importante, que fala a favor da realização do doppler em detrimento da amniocentese, é o fato da espectrofotometria poder oferecer um resultado falso-negativo nos casos de sensibilização pelo anticorpo do tipo Kell, tornando obrigatória a cordocentese imediata. Como podemos perceber, nenhum dos dois trabalhos citados incluíram gestantes desta categoria na população de estudo. Já quanto à medida do doppler, o tipo antigênico não promove interferência.

4.10 A acurácia do teste em cada estudo

Os dois estudos considerados de melhor qualidade foram os desenvolvidos por Mari et al (2000) e Teixeira et al (2000), pois ambos possuem nível de evidência diagnóstica categoria um, delineamento do tipo prospectivo e utilizaram sua própria curva de normalidade.

Analisando-se os resultados quantitativos, percebemos que no estudo de Mari et al (2000) o teste alcançou um nível de excelência diagnóstica elevado, com sensibilidade de 100%, razão de verossimilhança para o teste positivo maior do que 5,0 e para o teste negativo menor do que 0,1 e probabilidade pós-teste positivo de 80%. Portanto, de acordo com este

trabalho, a medida do doppler para a predição da anemia fetal em gestantes aloimunizadas preenche satisfatoriamente os critérios para tornar o teste de grande utilidade na prática clínica.

Com as mesmas características, o estudo de Teixeira et al (2000) atingiu resultados um pouco diferentes, mas não menos significativos. A sensibilidade do teste foi de 83%, razão de verossimilhança para o teste positivo menor do que 5,0 e para o teste negativo maior do que 0,1, e probabilidade pós-teste positivo de 56%. Fica evidente neste estudo que os resultados não foram tão satisfatórios quanto os atingidos pelo trabalho anterior. Apesar de uma amostra menor, o nível de qualidade é muito semelhante ao estudo de Mari et al (2000). Assim, concluímos que a utilidade do teste é inegável, porém, a partir dos resultados menos robustos do segundo trabalho, torna-se importante enfatizar o papel do teste em questão como preditor da anemia fetal e não como critério para estabelecimento do diagnóstico final, confirmando ou excluindo a doença. Aqui podemos perceber um ponto importante de nossa pesquisa, pois a análise isolada do estudo de Mari et al (2000) poderia nos animar a pensar o teste com tal grau de acurácia diagnóstica que nos faria descartar outros critérios mais rigorosos, como a dosagem da hemoglobina fetal.

O estudo de Zimmermann et al (2002) também possui um nível de evidência categoria um, no entanto não utilizou sua própria curva de normalidade e para a dosagem do padrão-ouro foram utilizadas amostras de sangue neonatal. Portanto, nesse caso, pode haver enviesamento pela possibilidade da perda da comparabilidade entre expostos e não-expostos e pelo fato da amostra neonatal poder sofrer influências do período entre a realização do teste e a coleta do sangue (período peri-parto principalmente). Assim, seus resultados devem ser analisados com cautela. Destaca-se a razão de verossimilhança para o teste positivo de 6,77, porém com uma probabilidade pós-teste positivo baixa, de 22%. Vale lembrar que a probabilidade pré-teste era baixa, de 7%.

Dentre os estudos com nível de evidência dois, o que atingiu os melhores resultados foi o desenvolvido por Scheier et al (2003). Um ponto a favor desse estudo é o fato de ser o único entre eles que utilizou sua própria curva de normalidade, porém com delineamento do tipo corte transversal e utilização de amostras de sangue neonatal para a dosagem do padrão-ouro. Ainda assim, podemos considerar seus resultados como significativos, semelhantes aos atingidos por Mari et al (2000), apresentando uma sensibilidade de 96%, razão de verossimilhança para o teste positivo de 6,86 e probabilidade pós-teste positivo de 81%.

Dentre os demais estudos, com nível de evidência quatro, os resultados quantitativos tornam-se menos relevantes, porém devemos tecer algumas considerações, principalmente no que diz respeito aos estudos de McLean et al (2004) e Pereira et al (2003).

Em ambos os estudos, é notório o bom desempenho de seus resultados, com sensibilidade de 100% e razão de verossimilhança para o teste positivo muito alta, de 10 no estudo de McLean et al (2004) e 11 no de Pereira et al (2003). Esses resultados tão surpreendentes podem nos levar a interpretar o teste não só como um preditor mas como um critério diagnóstico. No entanto, já ficou claro, a partir da análise dos estudos mais qualificados descrita anteriormente, que o teste em questão deve ser encarado apenas como preditor. Assim, qual o motivo para resultados tão significativos?

Podemos encontrar algumas explicações. Inicialmente, ambos os estudos adotaram o delineamento do tipo retrospectivo, o que sabidamente pode interferir na aferição dos dados e enviesar o estudo. Além disso, os dois estudos não utilizaram sua própria curva de normalidade. Em se tratando de estudo retrospectivo, é imprescindível que o princípio da comparabilidade entre casos e controles seja respeitado. Ao utilizarem um normograma de um outro estudo, no caso a curva de Mari, há uma grande probabilidade do não cumprimento desse princípio. Diferenças entre a população de controles e a população de estudo, como a variedade antigênica e a possibilidade de respostas diferenciadas aos anticorpos, podem ter sido responsáveis por esse fato, podendo interferir diretamente nos resultados estatísticos. Além disso, não se teve conhecimento do passado obstétrico das gestantes contempladas em cada população. Por esse motivo, tais resultados devem ser interpretados com muita cautela.

5 CONCLUSÕES

A partir da adoção rigorosa de critérios para a inclusão dos estudos em nossa revisão sistemática, consideramos a obtenção de onze trabalhos um número razoavelmente adequado para uma conclusão satisfatória sobre a acurácia da medida da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média para a predição da anemia fetal na doença hemolítica perinatal.

O estudo de Mari et al (2000) foi eleito o de melhor qualidade, com os melhores resultados e precursor da técnica em questão. Os demais estudos foram importantes para consolidar de vez a técnica em nosso meio. É fato que a medida do doppler é um importante fator preditor para a anemia fetal, e já pode ser utilizado como tal, em substituição ao método invasivo da amniocentese. A acurácia de ambos os procedimentos parece ser semelhante, mas com a vantagem do doppler ser um método não-invasivo, de menor custo e morbidade perinatal.

O diagnóstico ainda fica por conta da dosagem da hemoglobina fetal a partir da cordocentese. Porém, a diminuição do número de procedimentos invasivos a partir da adoção do teste em questão é muito significativa. Apesar de alguns estudos apresentarem resultados surpreendentes, podendo nos levar a utilizar o doppler como um critério diagnóstico, possuem características que deixam em dúvida a qualidade dos seus achados. Portanto, seria precipitado de nossa parte eleger o método não só como preditor, mas também como um critério confirmador ou não da anemia fetal.

Alguns pontos ainda necessitam de maiores esclarecimentos, como a utilização do método em casos graves, com presença de fetos hidróticos. Nossa maior indagação quanto a esse aspecto é em relação ao intervalo ideal entre a realização de uma medida e outra. Nos poucos estudos com tal abordagem, parece-nos que tal intervalo poderia ser aumentado. Porém, outros estudos precisam ser realizados para que possamos afirmar tal conclusão.

Um outro aspecto está no que diz respeito à realização do doppler da ACM em fetos já transfundidos. Na atualidade, a maioria dos serviços não faz uso do método nesses casos, baseados no que se sabe a respeito de tal situação, onde o sangue fetal substituído pelo sangue adulto teria suas características físicas modificadas, podendo mascarar a medida do doppler. Porém, alguns trabalhos já vêm demonstrando a utilidade do método pós-transfusional, alegando o retorno das características primárias do sangue fetal a partir de um certo intervalo. Em nossa pesquisa, apenas um estudo foi incluído com tal abordagem, apresentando resultados satisfatórios. Porém, bem como citado para os casos graves, novos estudos também

precisam ser desenvolvidos para consolidar tal questão. Qualquer conclusão nesse momento será precipitada.

Assim, acreditamos que a adoção do método nos serviços de Obstetrícia, em casos de gestantes aloimunizadas, com fetos sadios e ainda não submetidos à transfusão intra-uterina já pode e deve ser viabilizada. Como política de Saúde Pública, com a redução dos custos e da morbidade, e com a facilidade de acesso e realização da técnica, investindo no treinamento e capacitação de profissionais, são inquestionáveis os benefícios da utilização do método em nosso meio.

REFERÊNCIAS

ABDEL-FATTAH SA; SOOTHILL PW; CARROL SG & KYLE PM, 2001. Noninvasive diagnosis of anemia in hydrops fetalis with the use of middle cerebral artery doppler velocity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183:1411-1415.

ABDEL-FATTAH SA; SOOTHILL PW; CARROLL SG & PM, K., 2002. Middle cerebral artery Doppler for the prediction of fetal anaemia in cases without hydrops: a practical approach. *British Journal of Radiology*, 75:726-730.

ACOG, 1999. Prevention of RhD alloimmunization. *ACOG practice bulletin no. 4*.

AHMED B; GHAFARI Z; ISMAIL RS & SALEH N, 2005. Non-invasive diagnosis of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Saudi Med J*, 26:256-259.

ALSHIMMIRI MM; HAMOUD MS; AL-SALEH EA; MUJAIBEL KY; AL-HARMI JA & L, T., 2003. Prediction of fetal anemia by middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus isoimmunization. *Journal of Perinatology*, 23:536-540.

BAIOCHI E; CAMANO L & BORDIN JO, 2003. Avaliação da Hemorragia Feto-Materna nas Indicações para Ministração de Imunoglobulina anti-D. *Femina*, 31:607-10.

BAIOCHI E; CAMANO L; BORDIN JO; AVRITSCHER AP; ANDRADE CMA & TRAINA E, 2004. Porque Usamos Imunoglobulina Anti-D em Excesso no Abortamento Precoce? *RBGO*, 26:363-367.

BARTHA JL; ILLANES S; ABDEL-FATTAH SA; HUNTER A; DENBOW M & SOOTHILL PW, 2005. Comparison of different reference values of fetal blood flow velocity in the middle cerebral artery for predicting fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25:335-340.

BOWMAN JM; POLLOCK JM & PENSTON LE, 1986. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang*, 51:117-121.

BULLOCK R; MARTIN WL; COOMARASAMY A & MD, K., 2005. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25:331-334.

BUSH MC; GADDIPATI S & BERKOWITZ R, 2003. Noninvasive management of Rh partial null (D-) to supplement traditional management of Rh Isoimmunization. *Obstetrics and Gynecology*, 102:1145-1148.

CAINE ME & MUELLER-HEUBACH E, 1986. Kell sensitization in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 154:85-90.

CALLEN, P. W., 2002. Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia. 4ed.

CARMO, A. V.; SILVA, L. G. P. D.; REZENDE FILHO, J. D. & MONTENEGRO, C. A. B., 1998. Doppler da artéria cerebral média do feto. Valores normais do índice de pulsatilidade e da velocidade máxima. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, 108:3-24.

COCHRANE METHODS WORKING GROUP ON SCREENING AND DIAGNOSTIC TESTS, Checklist for Diagnostic Tests. www.cochrane.org/cochrane/sadt.htm.

COPEL JA; GRANNUN PA; GREEN JJ; BELANGER K & HOBBS JC, 1988. Pulsed doppler flow-velocity waveforms in the prediction of fetal hematocrit of the severely isoimmunized pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 161:341-344.

DAFFOS F; CAPELLA-PAVLOVSKY M & FORESTIER F, 1985. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 153:655-660.

DEREN Ö & ÖNDEROĞLU L, 2002. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 101:26-30.

DETTI L; OZ U; GUNAY I; FERGUSON JE; BAHADO-SINGH RO & MARI G, 2001. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183:1048-1051.

DETTI L; MARI G; AKIYAMA M; COSMI E; MOISE KJ; STEFOR T; CONAWAY M & DETER RL, 2002. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187:937-939.

DIVAKARAN TG; WAUGH J; CLARK TJ; KHAN KS; WHITTLE MJ & KILBY MD, 2001. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology*, 98:509-517.

DUKLER D; OEPKES D; SEAWARD G; WINDRIM R & G, R., 2003. Noninvasive tests to predict fetal anemia: a study comparing Doppler and ultrasound parameters. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188:1310-1314.

EL-AZEEM SA; SAMUELS P; ROSE R; KENNEDY M & O'SHAUGHNESSY R, 1997. The effect of the source on transfused blood on the rate of consumption of transfused red blood cell alloimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177:753-757.

FIGUEROA J; PARRA M; RUIZ M; CONTRERAS B; MORETTA S; SÁEZ J; VALDERRAMA O & URIZ A, 2003. Isoinmunización Rh: evaluación de la utilidad del doppler de arteria cerebral media en la predicción y manejo de anemia fetal. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 68:197-206.

FLETCHER RH; FLETCHER SW & WAGNER EH, 1996. Epidemiología clínica: elementos esenciales. 3ed:52-83.

GLASZIOU, P.; IRWIG, L.; BAIN, C. & COLDITZ, G., 2001. Systematic reviews in health care - a practical guide. Cambridge University Press.

GRAY, H., 1918. Anatomy of the human body.

GRIMSHAW, J.; MCAULEY, L.; BERO, L.; GRILLI, R.; OXMAN, A.; RAMSAY, C.; VALE, L. & ZWARENSTEIN, M., 2003. Systematic reviews of the effectiveness of quality improvement strategies and programmes. *Qual Saf Health Care*, 12:298-303.

HARKNESS UF & SPINNATO JA, 2004. Prevention and management of RhD isoimmunization. *Clin Perinatol*, 31:721-742.

HAUGEN G; HUSBY H; HELBIG AE & SCHMIDT-MELBYE AC, 2002. Ultrasonographic monitoring of pregnancies complicated by red blood cell alloimmunization in a cohort with mild to moderate risk according to previous obstetric outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81:227-233.

HECHER K; SNIJDERS R; CAMPBELL S & NICOLAIDES KH, 1995. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstetrics and Gynecology*, 85:122-128.

HERNANDEZ-ANDRADE E; SCHEIER M; DEZEREGA V; CARMO A & NICOLAIDES KH, 2004. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23:442-445.

ISKAROS J; KINGDOM J; MORRISON JJ & RODECK CH, 1998. Prospective non-invasive monitoring of pregnancies complicated by red cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11:432-437.

JOY SD; ROSSI KQ; KRUGH D & RW, O. S., 2003. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstetrics and Gynecology*, 105:24-28.

KHAN KS; KHAN SF; NWOSU CR & CHIEN PFW, 1999. Misleading authors' inferences in obstetric diagnostic test literature. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181:112-115.

KOWALCZYK D; GUZIKOWSKI W; KUBICKI J & M, M., 2003. Doppler measurements of blood flow in the middle cerebral artery for the diagnosis of fetal anemia. *Ginekol Pol*, 74:1160-1165.

LANGER B, 1998. Management of Rhesus isoimmunization. *Arch Pediatr*, 5:1269.

LARDI AM; HIRST C; MORTIMER AJ & CN, M., 1998. Evaluation of the Haemocue for measuring intra-operative haemoglobin concentrations: a comparison with the Coulter Max-M. *Anaesthesia*, 53:349-352.

LILACS, Literatura Científica / Bases de Dados.

MARI G; MOISE KJ JR; DETER RL; KIRSHON B; CARPENTER RJ JR & HUHTA JC, 1989. Doppler assessment of the pulsatility index in the cerebral circulation of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 160:698-703.

MARI G; MOISE KENNETH J. JR; DETER RL & CARPENTER RJ JR, 1990a. Flow velocity waveforms of the umbilical and cerebral arteries before and after intravascular transfusion. *Obstetrics and Gynecology*, 75:584-589.

MARI G; MOISE KENNETH J. JR; DETER RL; KIRSHON B; STEFOS T & CARPENTER RJ JR, 1990b. Flow velocity waveforms of the vascular system in the anemic fetus before and after intravascular transfusion for severe red blood cell alloimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162:1060-1064.

MARI G; ADRIGNOLO A; ABUHAMAD AZ; PIRHONEN J; JONES DC; LUDOMIRSKY A & COPEL JA, 1995. Diagnosis of fetal anemia with doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5:400-405.

MARI G; RAHMAN F; OLOFSSOR P; OZCAN T & COPEL JA, 1997. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *Journal of Maternal and Fetal Medicine*, 6:206-208.

MARI G; DETER RL; CARPENTER RL; RAHMAN F; ZIMMERMAN R; MOISE KJ JR; DORMAN KF; LUDOMIRSKY A; GONZALEZ R; GOMEZ R; OZ U; DETTI L; COPEL JA; BAHADO-SINGH R; BERRY S; MARTINEZ-POYER J & BLACKWELL SC, 2000. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia with doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *The New England Journal of Medicine*, 342:9-14.

MARI G; DETTI L; OZ U; ZIMMERMAN R; DUERIG P & STEFOS T, 2002. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstetrics and Gynecology*, 99:589-93.

MARI G; ABUHAMAD AZ; COSMI E; SEGATA M; ALTAYE M & M, A., 2005. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *Journal of Ultrasound Medicine*, 24:425-430.

MARTIN JA; HAMILTON BE; VENTURA SJ; MENACKER F & PARK MM, 2002. Births: Final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep*, 50:1-101.

MCLEAN LK; HEDRIANA HL; LANOUILLE JM & HAESSLEIN HC, 2004. A retrospective review of isoimmunized pregnancies managed by middle cerebral artery peak systolic velocity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190:1732-1738.

MDCONSULT:www.mdconsult.com.

MEDLINE:www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed.

MIYADAHIRA, S., 2000. Prevenção da aloimunização Rh. *Rev Ass Med Brasil*, 46:289-311.

MOISE, K. J., 2002. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 100:600-611.

- MOREIRA JUNIOR G; BORDIN JO; KURODA A & KERBAUY J, 1996. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. *Am J Hematol*, 52:197-200.
- MULROW, C., 1994. Systematic reviews: Rationale for systematic reviews. *BMJ*, 309:597-599.
- NETTO, H. C., 2004. *Obstetrícia básica*. Rio de Janeiro: Atheneu.
- NICOLAIDES, K.; RIZZO, G.; HECKER, K. & XIMENES, R., 2002. Doppler in Obstetrics - Diploma in Fetal Medicina & ISUOG Educational Series.
- NICOLAIDES KH; RODECK CH; MIBASHAN RS & KEMP JR, 1986. Have Liley charts outlived their usefulness? *Am J Obstet Gynecol*, 155:90-94.
- NISHIE EN; BRIZOT ML; LIAO AW; CARVALHO MHB; TOMA O & ZUGAIB M, 2003. A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188:214-219.
- NOVARETTI, M., 1995. Estudo dos grupos sanguíneos em doadores de sangue caucasóides e negróides na cidade de São Paulo [tese]. *São Paulo: Univ. de São Paulo*.
- ORELLANA H; RICARDO; PAUBLO M; MARIO; RAMÍREZ H; PEDRO; SEPÚLVEDA M & CRISTIÁN, 2004. Experiencia del uso del doppler de arteria cerebral media fetal en el manejo de madres con enfermedad hemolítica sensibilizadas. *Bol Hosp San Juan de Dios*, 51:39-43.
- OXMAN, A., 1994. Systematic Reviews: Checklists for review articles. *BMJ*, 339:648-651.
- PEREIRA L; JENKINS TM & BERGHELLA V, 2003. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189:1002-1006.
- REZENDE, J., 2002. *Obstetrícia*. (nona ed.). Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan.
- RIGHTMIRE DA; NICOLAIDES KH; RODECK CH & CAMPBELL S, 1986. Fetal blood velocities in Rh isoimmunization: relationship to gestational age and fetal hematocrit. *Obstetrics and Gynecology*, 68:233-236.
- ROBERTS AB; MITCHELL JM; LAKE Y & PATTISON NS, 2001. Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184:1251-1255.
- RODECK, R. H. W. M., 1997. *Fetal Medicine*. 1ed.
- SCHEIER, M.; HERNANDEZ-ANDRADE, E.; CARMO, A.; DEZEREGA, V.; NICOLAIDES, K.; . & MAY;23(5):432-6., 2004. Prediction of fetal anemia in rhesus disease

by measurement of fetal middlecerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23:432-436.

SCIELO:www.bireme.br.

SEPÚLVEDA M; CRISTIÁN; PAULO M; MARIO; BUSTOS VIDAL; JUAN CARLOS; RAMÍREZ H & PEDRO, 2002. Experiencia preliminar en el uso del doppler de arteria cerebral media fetal en madres RH negativas sensibilizadas. *Bol Hosp San Juan de Dios*, 49:84-88.

SIKKEL E; VANDENBUSSCHE FPHA; OEPKES D; MEERMAN RH; LE CESSIE S & KANHAI HHH, 2002. Amniotic fluid DOD 450 values accurately predict severe fetal anemia in D-alloimmunization. *Obstetrics and Gynecology*, 100:51-57.

STEFOS T; COSMI E; DETTI L & MARI G, 2002. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstetrics and Gynecology*, 99:211-215.

TAVEIRA, M. R.; CABRAL, A. C. V. & LEITE, H. V., 2003. Correlação entre os Índices Dopplervelocimétricos da Veia Cava Inferior e Ducto Venoso e a Concentração de Hemoglobina do Cordão em Fetos de Gestantes Isoimunizadas. *RBGO*, 25:577-583.

TAVEIRA, M. R.; VIEIRA CABRAL, A. C.; LEITE, H. V.; MELO, I. G. & LOPES, A. P. B. D. M., 2004. Diagnóstico não Invasivo da Anemia Fetal pela Medida do Pico de Velocidade Sistólica na Dopplervelocimetria da Artéria Cerebral Média. *RBGO*, 26:649-653.

TAVEIRA, M. R.; CABRAL, A. C. V.; LEITE, H. V.; BRUM, A. P.; DEMIAN, A. A. & MELO, I. G., 2001. Avaliação da Velocidade Média na Aorta Torácica Descendente em Fetos com Anemia. *RBGO*, 23:653-657.

TEIXEIRA JMA; DUNCAN K; LETSKY E & FISK NM, 2000. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15:205-208.

VAUGHAN JI; WARNICK R; LETSKY E; NICOLINI U; RODECK CH & FISK NM, 1994. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 171:247-252.

WEICH R; RAMPING MW; ANWAR A; TALBERT DG & RODECK CH, 1994. Changes in emorrheology with fetal intravascular transfusion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 170:726-732.

ZIMMERMAN R; DURIG P; CARPENTER RJ JR & MARI G, 2002. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG*, 109:746-752.