

Alexandra Moniz Freire Machado

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL E
SEUS DETERMINANTES: VARIAÇÃO COM A POSIÇÃO
SÓCIO-ECONÓMICA AÇORES, SÃO MIGUEL**

Orientador: Professor Doutor Vasco Reis

Coorientador: Dr. Mestre Pedro Mendonça

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2015

Alexandra Moniz Freire Machado

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL E
SEUS DETERMINANTES: VARIAÇÃO COM A POSIÇÃO
SÓCIO-ECONÓMICA AÇORES, SÃO MIGUEL**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 22/07/2015, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 225/2015, de 22 de maio, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Ana Sofia Fernandes

Arguente: Professor Doutora Maria do Céu Costa - Escola Nacional de Saúde Pública - UNL

Orientador: Professor Doutor Vasco Reis

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa
2015**

“Os meus heróis na vida real são os que desafiam a lei em nome de um ideal.”

Natália Correia, 1962

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família por tudo o que fez, e faz por mim, em especial à minha Mãe, Filomena. Em todos os momentos, principalmente nos de incerteza muito comuns para quem tenta dar os primeiros passos na caminhada da Vida, o seu apoio foi e é sempre incondicional.

Obrigada, Mãe, por seres assim. És a minha verdadeira HEROÍNA.

AGRADECIMENTOS

O espaço limitado desta secção não dá júris ao agradecimento que devo a todas as pessoas que me ajudaram, directa e indirectamente, ao longo do meu Mestrado em Gestão em Unidades de Saúde, de modo a que conseguisse cumprir as obrigações desta etapa da minha formação académica.

Uma tese de mestrado, apesar de ser um processo solitário, integra, contudo, o contributo de várias pessoas. Sem elas, não teria sido possível a concretização deste processo académico.

Sendo assim, deixo, em breves palavras, mas cheias de sentimento, o meu reconhecido agradecimento.

Aos meus orientadores de tese, Professor Doutor Vasco Reis e Dr. Mestre Pedro Mendonça, pela oportunidade, orientação e apoio, bem como pela forma que transmitiram os seus conhecimentos, o que contribuiu, sem dúvida, para o enriquecimento da minha formação académica e científica.

Ao Hospital do Divino Espírito Santo em Ponta Delgada, em especial ao serviço de Hematologia, por me ter proporcionado as condições necessárias para a elaboração da minha Tese.

Aos meus amigos, colegas e professores pela amizade, em especial à Inês David, à Vera Lúcia e à Mónica Nunes, pelo companheirismo e ajuda, fatores muito importantes e que me permitiram que cada dia fosse encarado com ânimo e motivação.

Ao meu Pai, Luís Jorge, aos meus manos, Rodrigo, Mariana e Beatriz, à minha Tia Maria da Luz, o meu agradecimento por tudo o que fazem por mim e pela alegria e orientação que trazem à minha Vida. Obrigada por tudo.

À minha Mãe, com grande ternura e amor, um especial agradecimento, pois foi ela, e por ela, que dei este passo importantíssimo na minha vida. Agradeço-lhe profundamente, pela sua insistência, persistência, perseverança, companheirismo e, especialmente, por acreditar em mim.

Um agradecimento com muito carinho ao meu namorado, Cláudio, por estar a meu lado em todos os momentos e, principalmente, por acreditar naquilo que amo fazer e por ser o meu ombro.

E, por último, mas não menos importante, quero deixar imortalizado o meu carinho e agradecimento aos meus anjos da guarda. Os meus avós maternos, Esmeralda Aguiar e Artur Moniz, apesar de não estarem presentes fisicamente, sempre me orientaram e ajudaram, em todos os momentos da minha vida. Sei que estarão orgulhosos, por ter terminado mais uma etapa tão importante na minha vida.

Espero que, com esta fase que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir tudo o que todos me transmitiram, em especial, o carinho, o apoio e a dedicação.

RESUMO

A Doença Hemolítica Perinatal ocorre devido à passagem de anticorpos, da circulação materna para a fetal, através da placenta, o que origina a hemólise dos eritrócitos fetais e, em casos extremos, a morte.

No presente estudo faz-se uma abordagem inovadora na área, para melhor compreender a presença da DHP, em S.Miguel.

Aplicou-se o método retrospectivo, documental e transversal, entrevistando 118 gestantes que foram seguidas no HDES, nas consultas de obstetrícia, no serviço de Hematologia.

O tratamento dos dados realizou-se estatisticamente pelo SPSS®, o que permitiu efectuar análises quantitativas e de correlação.

Os dados obtidos revelaram que o concelho de Ponta Delgada e a Vila de Rabo de Peixe possuem mais casos, sendo que, ao longo do tempo, os mesmos se têm verificado estáveis. As gestantes apresentam uma média de 29 anos; revelam baixa literacia; são domésticas; têm baixo rendimento; vivem com o marido em coabitação com familiares, sendo o agregado composto por 3 pessoas por habitação. Das gestantes empregadas, aproximadamente, metade, trabalha por conta de outrem. Em termos clínicos, são predominantemente A negativas; múltiparas e com baixa percentagem de abortos.

Não foi possível verificar a correlação entre variáveis ,porque a correlação de Sperman se revelou insignificativa.

Palavras-chaves: Doença Hemolítica Perinatal, Aloimunização, Estrato Socioeconómico.

ABSTRACT

The Hemolytic Perinatal Disease occurs due to the passage of antibodies from the mother to the fetal circulation through the placenta, reacting and resulting in hemolysis of fetal red blood cells, leading cases, death.

In this study we make an innovative approach in the area, aiming to better understand their presence of DHP, in S.Miguel.

The method applied was retrospective, documental and cross checked, based on a sample of 118 pregnant women who were followed in the HDES, in the high-risk medical check in the Hematology service.

Data analyses were performed statistically with the SPSS, allowing the quantitative and the correlation analysis.

The results revealed that the municipality of Ponta Delgada and the borough of Vila de Rabo de Peixe have more cases and over time the number of case have been found stable. Pregnant women are on average 29 years old, have a low literacy, are dedicated to the domestic work, have a low income, live with her husband in cohabitation with family (on average of 3 people). Of the working pregnant women, near half of them are employed. In clinical terms, they are predominately A negative, multiparous and with a low percentage of abortions.

It was not possible to verify the correlation between variables because the correlation of Spearman proved insignificant.

Keywords: Hemolytic disease Perinatal , Alloimmunization, Socio-economic stratum.

ABREVIATURAS E SIGLAS

DHP - Doença Hemolítica Perinatal

HDES,EPE - Hospital do Divino Espírito Santo, EPE

RN Recém-nascido

Ac - Anticorpo

Ac's - Anticorpos

Ag - Antigénio

Ag's - Antigénios

HFM - Hemólise feto materna

PCR - Reação em cadeia da polimerase

RT-PCR- Reação em cadeia da polimerase em tempo real

Hb F – Hemoglobulina fetal

Hb A- Hemoglobulina adulta

PAI – Pesquisa de anticorpos irregulares/ prova de antiglobulina indirecta

PAD – Prova de Antiglobulina Direta

GLOSSÁRIO

Anticorpo – globulina plasmática (imunoglobulina) que possui a propriedade de reagir especificamente com um antígeno (Bach Jean-François, *Imunologia*.2d,Rio de Janeiro, Guanabara Koogan,ISBN 85-226-0002-3).

Anticorpos naturais regulares – Anticorpo encontrado no soro sem pré-imunização aparente pelo antígeno correspondente (por exemplo anticorpo contra antígeno eritrocitários dos grupos sanguíneos AB0 (Bach Jean-François, *Imunologia*.2d,Rio de Janeiro, Guanabara Koogan,ISBN 85-226-0002-3).

Anticorpos irregulares - este tipo de anticorpos surgem de forma inesperada, ou seja, por uma imunização (estímulo). Na sua constituição são maioritariamente do tipo IgG, reagem à temperatura corporal de 37°C (Baptista-González et al., 1991).

Antígeno – substância dotada da propriedade de provocar , em um organismo, uma resposta imunitária (anticorpo suscetível de reagir especificamente com ela ou reação por mediação celular (Bach Jean-François, *Imunologia*.2d,Rio de Janeiro, Guanabara Koogan,ISBN 85-226-0002-3).

Pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) - Esta pesquisa tem por objetivo a detecção de anticorpos anti-eritrocitários clinicamente significativos no soro/plasma.Isto é, anticorpos, potencialmente causadores de reações transfusionais hemolíticas, de diminuição da sobrevivência eritrocitária pós-transfusional ou de doença hemolítica do recém-nascido (Imuno-Hematologia "Recomendações"- Ministério da Saúde, Instituto Português de Sangue, 2ª Edição 2008).

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	18
2.1.	Doença Hemolítica Perinatal.....	18
2.2.	Retrospectiva Histórica.....	23
2.3.	Fisiopatologia.....	26
2.3.1.	Aloimunização	26
2.4.	Etiologia.....	27
2.5.	Grupos sanguíneos.....	28
2.5.1.	Sistema AB0.....	28
2.5.2.	Sistema Rhesus.....	29
2.5.2.1.	D Variante	32
2.5.2.2.	D Parcial.....	33
2.5.3.	Outros Sistemas	34
2.5.3.1.	Sistema P.....	34
2.5.3.2.	Sistema Kell	34
2.5.3.3.	Sistema Duffy.....	35
2.5.3.4.	Sistema MNS	35
2.5.3.5.	Sistema Kidd	35
2.5.3.6.	Sistema Diego	36
2.5.3.7.	Sistema Lewis	36
2.6.	Resposta Imune.....	36
2.6.1.	Imunoglobulina IgM	37
2.6.2.	Imunoglobulina IgG.....	38
2.7.	Imunização materna	39
2.7.1.1.	Resposta imunitária primária.....	41
2.7.1.2.	Resposta imunitária secundária	41
2.8.	Avaliação Pré-Natal da Aloimunização	42

2.8.1.	Métodos de monitorização da DHP.....	43
2.8.1.1.	Métodos não evasivos.....	43
2.8.1.1.1.	Ultrassonografia.....	43
2.8.1.1.2.	Estudo serológico	44
2.8.1.1.3.	Genotipagem fetal no sangue materno	47
2.8.1.2.	Métodos invasivos.....	51
2.8.1.2.1.	Amniocentese	51
2.8.1.2.2.	Biopsia da vilosidades coriônicas.....	53
2.8.1.2.3.	Cordocentese	54
2.9.	Profilaxia da Aloimunização	55
2.9.1.	Imunoglobulina anti-D	55
2.9.1.1.	Nos dias de hoje.....	55
2.10.	Incidência	58
2.11.	Características clínicas	59
2.12.	Variáveis Sociodemográficas.....	60
3.	PROBLEMÁTICA EM ESTUDO.....	61
4.	METODOLOGIA	62
4.1.	Questão de investigação	62
4.1.1.	Objetivos de estudos	63
4.2.	Tipo de estudo.....	63
4.3.	Variáveis em estudo	64
4.4.	Instrumentos de recolha de informação	66
4.5.	População e amostra.....	67
4.5.1.	Crítérios de inclusão e exclusão no estudo	68
4.5.2.	Plano de amostragem.....	68
4.6.	Procedimento de recolha de dados.....	69
4.7.	Procedimento de tratamento e análise dos dados	69
4.8.	Considerações éticas.....	70
4.9.	Recursos de apoio à investigação	70

5.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	71
5.1.	Apresentação dos resultados.....	71
5.2.	Correlação de variáveis	89
6.	CONCLUSÃO	91
6.1.	Sugestões.....	93
7.	BIBLIOGRAFIA	94
	Anexos.....	i
	Anexo I Tabela com a descrição das variáveis em estudo.....	ii
	Anexo II Entrevista.....	vi
	Anexo III Consentimento Informado.....	xvi
	Anexo IV Aprovação do Comissão de Ética do Hospital Divino Espírito Santo	xix
	Anexo V Aprovação da Directora do Serviço de Sangue do Hospital Divino Espírito Santo	xxi
	Anexo VI Dados estatístico de estudo com medidas de frequência e dispersão de todas as variáveis.....	xxiii
	Anexo VII Nº de casos entre ano e concelho	xxv
	Anexo VIII Nº de casos entre ano e freguesia.....	xxvii
	Anexo IX Nº de casos por freguesia	xxix
	Anexo X Nº de casos por idade das gestantes	xxxi
	Anexo XI Nº de casos por ano e idade	xxxiii
	Anexo XII Nº de casos gestantes pela sua profissão	xxxv
	Anexo XIII Densidade populacional por local de residência nos concelhos	xxxvii

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Sistema de grupos sanguíneos clinicamente importantes.....	20
Tabela 2 - Número de casos de gestantes com PAI positiva por ano.....	71
Tabela 3 - Concelho de proveniência das gestantes.....	77
Tabela 4 - Tipo de habitação onde vive a gestante analisada.....	78
Tabela 5 - Número de pessoas que compõem o agregado familiar por habitação	79
Tabela 6 - Estado civil das gestantes analisadas	79
Tabela 7 - Com quem vive a gestante analisada	80
Tabela 8 - Grau de escolaridade das gestantes analisadas	80
Tabela 9 - Gestantes que, após parto, continuaram a laborar.....	81
Tabela 10 - Fonte de rendimento da gestante.....	82
Tabela 11 - Proveniência do rendimento da gestante	82
Tabela 12 - Número de ordenados mínimos obtidos pela gestante.....	83
Tabela 13 - Realização de análises, no hospital, durante o seguimento da gestação ...	84
Tabela 14 - Realização de amniocentese, no hospital	85
Tabela 15 - Grupo sanguíneo da gestante do sistema AB0	85
Tabela 16 - Grupo sanguíneo das gestantes do sistema Rh (D).....	86
Tabela 17 - Classificação das gestantes por gestação	87
Tabela 18 - Número de abortos tidos pela gestante	87
Tabela 19 - Grupo sanguíneo das gestantes do sistema Rh (D).....	88
Tabela 20 - Correlação entre a variável nível de literacia da gestante com número de gestações e abortos.....	89
Tabela 21 - Correlação entre a variável nível de literacia da gestante e o número de gestações e de abortos.....	90
Tabela 22 - Correlação entre a variável idade da gestante e o número de gestações e de abortos.....	90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular da Imunoglobulina IgM.....	37
Figura 2 - Estrutura molecular da Imunoglobulina IgG.....	38
Figura 3 - Processo da Doença Hemolítica Perinatal.....	40
Figura 4 - Imagem exemplificativa de Ultrassonografia	44
Figura 5 - Imagem exemplificativa do método <i>gel</i> , para realizar a PAI	45
Figura 6 - Imagem exemplificativa da técnica de Amniocentese.....	52
Figura 7 - Imagem exemplificativa da técnica de Cordocentese	54
Figura 8 - Gráfico com o tipo de gestações por ano	72
Figura 9 - Gráfico com o tipo de gestações por idade.....	73
Figura 10 - Gráfico com nº de casos de gestantes com PAI positiva por concelho	74
Figura 11 - Gráfico nº de casos de gestantes com PAI por habitantes do concelho	75
Figura 12 - Distribuição das idades das gestantes com PAI positiva por concelho	76
Figura 13 - Gráfico com o Tipo de habitação por concelho.....	78
Figura 14 - Gráfico com cruzamento de dados entre o valor de rendimento das gestante por fonte.....	84
Figura 15 - Gráfico com a distribuição do grupo sanguíneo do sistema AB0 pelo tipo de gestação	86
Figura 16 - Gráfico com a distribuição do grupo sanguíneo do sistema Rh (D) pelo tipo de gestação	87

1. INTRODUÇÃO

A Doença Hemolítica Perinatal (DHP) afeta o feto e o recém-nascido (RN), devido à passagem transplacentária de anticorpos (Ac's) específicos de origem materna, os quais reagem com antígenos (Ag's) da membrana eritrocitária fetal, e que tem como consequência o desenvolvimento de uma anemia hemolítica (Baía, 2006).

O processo da DHP inicia-se com a exposição inicial a um tipo de Ag eritrocitários e, por conseguinte, o sistema imune materno produz Ac's do tipo IgM. Estes, devido ao seu elevado peso molecular, não atravessam a placenta. No entanto, quando ocorre uma segunda exposição a esse Ag, é desencadeada uma produção rápida e massiva de Ac's do tipo IgG, de baixo peso molecular, o que lhes permite atravessar a barreira placentária, ligando-se aos eritrócitos fetais. Nesse momento, os eritrócitos portadores de um número suficiente de moléculas de Ac's são, então, destruídos no sistema reticuloendotelial do feto ou do RN (Malono, 2004).

Registe-se que a DHP, ao longo de várias décadas, tornou-se uma entidade bem conhecida, sendo, por consequência, um assunto de estudo relevante. Segundo a autora, Maria Eduarda Valente, 2009, e mediante a Circular Normativa da Direcção Geral de Saúde Nº2/DSMIA,2007, refere que, em Portugal, tal como em todo o Mundo, cerca de 15% das grávidas são RhD negativas. Com efeito, mesmo na ausência de interferências, aproximadamente 2% dessas grávidas são sensibilizadas para o RhD, antes do parto, e cerca de 16% vão sê-lo durante o parto, se não houver profilaxia.

Saliente-se que a administração profilática da Imunoglobulina (Ig) anti-D, desde 1968, reduziu acentuadamente a incidência da aloimunização pelos Ag D e, paralelamente, a incidência da DHP (Liley, 2003).

Segundo os estudos descritos na literatura, verifica-se que os mesmos são concordantes em admitir que a administração de Ig anti-D, às 28 semanas de gestação nas mulheres RhD negativas é uma intervenção eficaz na prevenção de DHP, já que reduz o risco de aloimunização de 2% para 0,1% (Koenig, 2000; Crowther et al., 2000). Todavia, é fulcral realizar este diagnóstico para outros Ac de outros sistemas mais raros (Marco António Cianciarullo, Maria Esther Jurfest Ceccon, Flávio Adolfo Costa Vaz, 2001).

Para além disso, diversos estudos referem que, apesar da existência de profilaxia para, a DHP, esta continua a apresentar uma taxa muito significativa de morbilidade e de mortalidade fetal e neonatal (Daniels G., Finning, K., Martin, P., Soothill, .P,2004). Ademais,

a incompatibilidade pelo Sistema ABO apresenta extrema importância no período neonatal, pois determina a maioria dos casos de DHP neste período (Leonel, 2002; Dillon, 1959). No entanto, não se pode deixar de referir que a literatura é pobre em relação à possibilidade de anemia, no seguimento da evolução da doença destas crianças.

No presente estudo, é possível constatar, e até salientar, a questão económica que, em termos de Saúde Pública, implica a profilaxia pré-natal sistemática às 28 semanas a todas as gestantes RhD negativas. De facto, tem sido referido que os gastos envolvidos poderão não justificar os benefícios reais desta medida. Neste sentido, há estudos que mostram uma diminuição estatisticamente significativa do número de aloimunização nas populações em que é feito este tipo de profilaxia pré-natal universal das mulheres RhD negativas, o que contrasta com o custo adicional de vigiar e tratar os casos de aloimunização que o mesmo programa previne (Vicent LF., Pinto, G., Serrano, F., Soares, C., Alegria, AM., 2003).

Efetivamente, foi na década de noventa que se deram os primeiros passos quanto à existência de testes pré-natais de determinação do genótipo fetal RhD, utilizando a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), para amplificação do ADN, a partir de células do líquido amniótico ou de amostras das vilosidades coriônicas (células trofoblásticas) (Rouillac C et al., 2007).

Estes testes eram apenas efectuados para gestantes/mulheres já sensibilizadas para o RhD. Foi, em 1997, que se demonstrou a existência de ADN fetal livre, no plasma ou no soro de gestantes, em quantidades suficientes, que permitiam a determinação do genótipo RhD fetal, a partir de uma amostra de plasma materno, tornando-se, assim, possível obter um diagnóstico precoce da DHP, mesmo antes do nascimento. As técnicas de hemaglutinação clássica fornecem uma informação indireta do risco e da gravidade da DHP. (Nelson M., Eagle, C., Langshaw, M., Popp, H., Kronenberg, H., 2001).

Sublinhe-se que é de extrema utilidade a genotipagem RhD do feto de uma gestante RhD negativa. Com efeito, se o feto for RhD positivo, a profilaxia anti-D precoce, aliada a uma maior vigilância, podem minimizar, e até mesmo anular, os riscos de DHP (Waldron PE e Cashore W.J, 2005). Todavia, a possibilidade da administração de Ig anti-D em grávidas RhD negativas não sensibilizadas, em que é determinada a negatividade do Ag RhD no feto, deixará de fazer qualquer sentido, já que o Ig anti-D é um bem escasso e finito (Pereira et al., 2007; Finning, 2008; Valdês, 2008).

Informe-se que a administração de Imunoglobulina anti-D é condicionada pelo prévio consentimento livre e esclarecido por parte da gestante. Para tal, o esclarecimento deve

abranger informação relativa ao eventual risco associado à administração de hemoderivados e à possibilidade da não administração, se o pai biológico for RhD negativo (Circular Normativa, DGS, 2007). No entanto, relativamente ao risco de transmissão de infeções virais através de hemoderivados, este é, hoje em dia, muito reduzido, atendendo aos cuidados tidos durante a sua preparação. Alguns autores consideram mesmo que o risco é quase nulo. Em certeza, pode afirmar-se que o risco de infeção é equivalente ao da utilização de qualquer outro hemoderivado (Valente, 2009).

Mesmo aplicando essas medidas, quando são administrados medicamentos preparados com plasma ou com sangue humano, não se pode deixar de anular a possibilidade de existir uma transmissão de infeções de natureza desconhecida ou emergente, assim como outros agentes patogénicos (Scott 2001, Infarmed, 2008).

2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1. Doença Hemolítica Perinatal

A DHP caracteriza-se pela presença de eritrócitos fetais revestidos por aloanticorpos IgG de origem materna, dirigidos contra Ag de origem paterna, presente nas células fetais e ausentes nas células da mãe. Registe-se que a imunização da mãe ocorre quando os eritrócitos fetais entram na circulação materna, sendo descrito esse evento como hemorragia feto-materna. A hemólise feto materna (HFM) acontece em cerca de 75% das gravidezes, principalmente durante o terceiro trimestre, e na altura do parto, desencadeando uma resposta imune materna, com desenvolvimento de Ac's anti-D. Ao haver transferência transplacentar de Ac anti-D do tipo IgG, estes Ac's vão revestir os eritrócitos, o que provoca a destruição acelerada dos eritrócitos sensibilizados, antes ou após o nascimento. A severidade da doença pode variar entre a morte intrauterina e alterações serológicas, em crianças assintomáticas (AABB,199d).

A nomeação de doença hemolítica do RN foi escolhida para substituir a designação de eritroblastose fetal, quando o mecanismo da anemia fetal e da icterícia neonatal foi conhecido – destruição eritrocitária acelerada com estimulação da produção dos eritrócitos (Waldron PE e Cashore W.J, 2005).

Saliente-se que muitas células fetais entram em circulação prematuramente como células nucleadas – eritroblastos -, daí a designação inicial, eritroblastose fetal. (AABB 1999d).

Originalmente, esta patologia era incluída nas síndromes clínicas conhecidas como kemicterus prematuro, anemia congénita do RN e hidropsia fetal (Calhoun, 2000).

Com efeito, a hemólise dos eritrócitos dos fetos e dos RN determina uma estimulação eritropoiética que pode associar uma eritropoiese intramedular, causando hepatoesplenomegalia e um aumento de eritroblastos na circulação.

Alguns recém-nascidos desenvolveram icterícia, nos primeiros dias de vida, devido à incapacidade do fígado excretar a bilirrubina, resultante da lise dos eritrócitos. Normalmente, os recém-nascidos apresentam um elevado nível sérico de bilirrubina, devido à baixa atividade da enzima hepática glucoroniltransferase, responsável pela sua excreção. Esta icterícia fisiológica apresenta, comumente, o seu pico no segundo ou terceiro dia de vida, e não requer intervenção. A icterícia presente no nascimento, ou a que ocorre nas

primeiras 24 horas de vida, com um aumento dos níveis séricos de bilirrubina não conjugada, é patológica e está vulgarmente associada à DHP. Neste caso, o grau de icterícia está correlacionado com o grau de hemólise observado (Ramasethu, 2001; Koenig, 2000; Waldron, 2005).

A presença de níveis elevados de bilirrubina indireta, nos recém-nascidos afetados, pode levar ao desenvolvimento de uma encefalopatia, também denominada kernicterus, causada pela deposição de pigmentos de bilirrubina, responsáveis pela necrose neuronal nos gânglios basais e cerebelo (Ramasethu, 2001).

A bilirrubina indireta é insolúvel na água e circula no plasma ligada à albumina. Quando a capacidade de ligação à albumina é excedida, observa-se a bilirrubina livre no plasma, que se difunde através dos tecidos. As membranas celulares são compostas por uma bicamada lipídica, que favorece a sua difusão. O conteúdo lipídico das membranas do tecido nervoso é superior à dos outros tecidos, o que explica a alta afinidade da bilirrubina indireta para este tecido, já que é onde determina as alterações na função das mitocôndrias e a morte neuronal (Lissauer, 1999).

A encefalopatia é, inicialmente, marcada por prostração e hipotonia. Deste modo, com o aumento da severidade da doença, os doentes podem apresentar sinais de disfunção cerebral, como a hipertonicidade muscular, a posição curvada ao deitar, as convulsões, a arritmia respiratória. Cerca de 10% dos recém-nascidos, com sintomatologia de kernicterus, não sobrevivem. Todavia, os que sobrevivem apresentam lesões irreversíveis, tais como: atraso intelectual severo, paralisia cerebral, surdez, estrabismo, entre outras (Lissauer, 1999; Ramasethu, 2001; Baía, 2006).

Com os avanços no controle dos efeitos da aloimunização nos fetos e nos recém-nascidos, esta situação, kernicterus, no recém-nascido resultante da DHP, é cada vez mais rara (Koenig, 2000; Lissauer, 1999).

A designação kernicterus deve-se à hiperbilirrubinémia com deposição de bilirrubina não conjugada no cérebro, causadora de lesões irreversíveis ou mesmo a morte fetal. O Ag RhD continua a representar o Ag que está mais frequentemente envolvido na DHP (Waldron PE e Cashore W.J, 2005).

São considerados fatores de risco materno associados com DHP:

- transfusões prévias, que, em alguns casos, podem ter decorrido em eventos médicos, desconhecendo o doente a administração de transfusão prévia, já que as mesmas estão frequentemente associadas a uma estadia hospitalar prolongada, enquanto criança;

- procedimento cirúrgico maior, incluindo craniotomia, escoliose, doença congénita do coração, trauma abdominal, esplenectomia, por razões médicas, possível associação em doença hemolítica crónica;

- doença neoplásica em idade pediátrica;

- regresso ao bloco operatório até 7 dias depois de anterior gravidez.

Outro aspeto a ter em conta é que as mães RhD negativas, a quem não foi administrada Ig anti-D, e que apresentam complicações do foro obstétrico, tais como, gravidez ectópica; aborto espontâneo ou induzido; placenta prévia, cirurgia fetal; morte fetal ou que necessitem de fazer exames invasivos como amniocentese, cordocentese, apresentam um elevado risco de HFM, e, portanto, têm grande probabilidade de desenvolver DHP. Também as mulheres que manifestam uma história de gravidez anterior com transfusão in útero; morte fetal precoce por DHP, transfusão, permuta ou fototerapia, têm elevado risco de desenvolver DHP (Waldron PE e Cashore W.J 2005).

Ademais, nem todos os Ac's anti-eritrocitários do tipo IgG produzem DHP, já que a doença é disputada apenas por aqueles que causam destruição acelerada das células incompatíveis. O estudo de grupos sanguíneos permitiu concluir que a DHP não está apenas ligada aos Ac's contra o Ag D, mas também existem outros Ag's de outros sistemas eritrocitários (Baía, 2006; Koenig, 2000).

Tabela 1 - Sistema de grupos sanguíneos clinicamente importantes

Sistemas	Frequência de Ac	Causa de reação hemolítica transfusional	Causa de DHP
AB0	Quase universal	Comum	Sim, leve
Rh	Comum	Comum	Sim
Kell	Ocasional	Ocasional	Anemia mas não hemólise
Duffy	Ocasional	Ocasional	Sim, ocasional

Kidd	Ocasional	Ocasional	Sim, ocasional
Lutheran	Raro	Rara	Não
Lewis	Ocasional	Rara	Não
P	Ocasional	Rara	Sim, rara
MNSs	Raro	Rara	Sim, rara
Li	Raro	Improvável	Não

Fonte 1- Hoffbrand A.V., 2008

Em circunstâncias raras, a DHP pode também ocorrer em RN de mãe com RhD variantes (Koenig 2000).

Outro aspeto a ter em conta é que a aloimunização com Ag do sistema AB0 é também causa comum de DHP. A incompatibilidade AB0 não é diagnosticada durante a gravidez e nos RN raramente são sintomáticos ao nascimento (AABB 1999d).

É de salientar que algumas mulheres podem ser imunizadas com mais de um tipo de Ag (Baía, 2006).

Registe-se, então, que a DHP é habitualmente classificada em três categorias, com base na especificidade dos Ac's IgG, que se apresentam por ordem decrescente de severidade, a saber:

- a DHP causada apenas por Ac's anti-D ou, menos frequentemente, em combinação com Ac's anti-C ou anti-E;
- a DHP causada por Ac, contra outros Ag's no sistema Rh ou contra Ag de outros sistemas, como os Ac anti-K que são normalmente os mais frequentes;
- a DHP AB0 causada por Ac's anti-A e anti-B, em mulheres do grupo 0 ou por Ac's anti-A ou anti-B isolados.

Em todas as categorias, exceto na DHP AB0, os Ac's maternos refletem aloimunização por gravidez ou por transfusão (AABB1999d).

Para além disso, a DHP é também classificada em três graus, de acordo com a sua severidade: leve, moderada e severa.

Neste sentido, a DHP leve, os RN manifestam o TAD positivo e não apresentam anemia, embora revelem sinais de compensação eritropoiética in utero, ou após o nascimento, não havendo necessidade de recorrer a transfusão permuta, para prevenir a

toxicidade por hiperbilirrubinémia. Com efeito, praticamente todos os RN sobrevivem, sem necessidades de tratamento invasivo.

Relativamente à DHP moderada, os RN apresentam risco de toxicidade neuronal por hiperbilirrubinémia, podendo ocorrer sinais de anemias, e não de acidose ou hidropsia. Além disso, no sangue periférico, pode observar-se policromasia, anisocitose, uma vez que, no feto, os produtos resultantes da hemólise podem ser degradados no sistema materno, pelo que os RN nascem habitualmente no fim ou perto do termo da gestação, o que os faz requerer uma vigilância neonatal, dado que podem necessitar de fototerapia ou de transfusão permuta, para tratamento de hiperbilirrubinémia.

No que se reporta à DHP severa, registe-se que os RN apresentam hidropsia, hipertensão portal e ascite. Podem morrer antes, durante ou depois do nascimento, a não ser que sejam sujeitos a tratamento intensivo. Sem tratamento, metade dos fetos desenvolvem hidropsia, entre as 18 e as 34 semanas, e a outra metade, entre as 34 e as 40 semanas de gestação. Os fetos com desenvolvimento precoce de hidropsia apresentam, normalmente, anemia sintomática severa e respondem bem a uma ou mais transfusões intrauterinas. Para além disso, necessitam de transfusão permuta, logo após o nascimento, e fototerapia intensiva, para prevenir os efeitos de hiperbilirrubinémia (Liley, 2003; Waldron PE e Cashore W.J, 2005; Hoffbrand, 2005).

Na DHP, a anemia resulta de um aumento da destruição dos eritrócitos, ou de uma diminuição na sua produção. Ambos os mecanismos podem estar desenvolvidos em doentes com eritroblastose fetal (Koenig, 2000).

Saliente-se que, numa gravidez normal, a concentração média da hemoglobina fetal aumenta, de forma linear, com a gestação de 10 +/- 1,2 g/dl, às 16 semanas. até 15 +/- 1,2 g/dl, às 40 semanas, sendo um desvio padrão, aproximadamente, de 1,2 g/dl. Há uma anemia moderada, quando a concentração de hemoglobina apresenta um desvio de 2-4 g/dl. A oxigenação do sangue fetal diminui, em proporção com o grau de anemia, mas a pressão de oxigénio, pO₂, sanguíneo fetal, pressão de dióxido de carbono, p CO₂ e pH mantêm, normalmente, valores normais (Nicolaidis, 1998).

Com a instalação e a progressão da anemia fetal, pode observar-se uma falha cardíaca, o que condiciona uma diminuição da perfusão tecidual e acidose metabólica. Efetivamente, uma anemia fetal severa pode levar ao desenvolvimento de hidropsia ou, em casos extremos, à morte fetal (Koenig, 2000).

É importante referir que fetos severamente afetados, além de anemia, podem apresentar hidropsia fetal com edema e ascite (Liley, 2003).

Inicialmente, atribuíam-se a hidropsia fetal à falência cardíaca. Atualmente, é aceite que se deve à hemólise severa, que determina uma eritropoiese extramedular extensa, localizada particularmente a nível do fígado e baço, mas também a nível dos rins e glândulas suprarrenais (Baía, 2006).

Os vasos hepáticos e a circulação hepática são afetados pela presença de aglomerados de células eritróides, que provocam uma obstrução portal e umbilical, diminuindo, assim, a perfusão placentar (Liley, 2003; Koenig, 2000).

Estas modificações interferem, ainda, com a função do hepatócito, já que a produção de albumina diminui, o que, associada à disfunção hepática, diminui a pressão intravascular oncótica, a qual, ao descer, origina o aparecimento de edema generalizado, ascite, derrame pericárdico e pleural (Baía, 2006; Koenig, 2000).

Assim sendo, o tratamento de hidropsia fetal com anemia requer o recurso à transfusão intrauterina de eritrócitos (Alarcón, 2000).

No entanto, fetos que sejam hidróticos, antes deste procedimento, têm uma hipótese remota de sobrevivência, se comparados com fetos não hidróticos (Koenig, 2000).

2.2. Retrospectiva Histórica

Ao longo dos últimos séculos, as complicações durante a gestação, são um assunto muito conhecido pela sociedade médica. No entanto, a incompatibilidade materno-fetal trata-se de um tema muito atual. Registe-se que o que se sabe das primeiras descrições desta doença remonta à década de 30 e 70 do século XX, tendo tido, no entanto, uma maior expressão, no final da década de 80 do mesmo século, aquando do descobrimento da base molecular dos genótipos e fenótipos do sistema Rh e de outros sistemas sanguíneos.

Em 1609, foi descrita pela primeira vez por uma francesa, Louyse Bourgeois, a doença hemolítica do feto e RN. Referia-se a gémeos, apresentando um deles hidropsia fetal, tendo falecido com algumas horas de vida; o outro nasceu aparentemente bem. Pouco tempo após o nascimento, teve icterícia intensa, acabando do mesmo modo por falecer (Liley, 2003).

A este propósito, Diamond et al., em 1932, admitem a existência de uma relação entre anemia, icterícia, hidropsia fetal e eritroblastos na circulação, sendo as mesmas manifestações da mesma doença, a qual, mais tarde, foi designada por “Erythroblastosis fetalis” (Koenig 2000).

Em 1938, Darrow verifica, e confirma, que a doença é causada por Ac's maternos com Ag's fetais desenvolvidos, o que origina, como produto final, a hemorragia feto materna transplacentar.

Passado um ano, em 1939, Levine e Stetson descreveram uma recção pós-transfusional numa mulher que foi transfundida com o sangue do marido, depois do parto de uma criança com hidropsia que nasceu morta. Levine demonstrou que a mãe tinha um Ac que aglutinava os eritrócitos do marido, concluindo, assim, que a gestante tinha sido sensibilizada com o Ag que o feto herdara do pai.

Através de experiências, em 1940, Landstienner e Wiener identificaram esse Ag responsável, por inoculação de coelhos com eritrócitos de macacos (da espécie Rhesus). Os cientistas referiram que o soro, proveniente destes coelhos, apresentava um Ac que aglutinavam (85%) dos eritrócitos de indivíduos de etnia caucasiana, tendo-os designado por Rh positivos. Paralelamente, os outros 15% representavam os indivíduos que não apresentavam aglutinação, aquando do contacto com aquele soro, sendo, então, designados por Rh negativos. Sublinhe-se que esta importante constatação foi, sem dúvida, um grande passo na história da imunematologia moderna.

Mais tarde, utilizando o soro anti-Rh de Landsteiner e Wiener, Levine e outros cientistas constataram e reportaram, quais as pacientes/gestantes do ano de 1939 que eram Rh negativas, ou seja, as gestantes tinham Ac anti-RhD, que aglutinavam os eritrócitos dos seus maridos e filhos, demonstrando, assim, a etiologia da doença.

Nos anos 60, estudos realizados em mulheres voluntárias RhD negativo permitiram verificar que, quando injetadas com eritrócitos RhD positivos e IgG anti-D, não produziam Ac anti-d. Por conseguinte, decidiu-se que a IgG anti-D passaria a ser administrada a mães RhD negativas, depois do parto de recém-nascidos RhD positivos, ou quando ocorria HFM, no momento, ou logo a seguir, ao parto, como forma de prevenir a aloimunização materna (Scott, 2001).

Por volta dos anos 70, passou a vigorar, no programa de saúde pública, a profilaxia da DHP. Registe-se que a imunização passiva com Ig anti-D previne a aloimunização de

mulheres RhD negativo, quando administrada logo após exposição a eritrócitos fetais RhD positivos e nas primeiras 72h após parto. Assim sendo, a Ig anti-D “neutraliza “ o Ag D, presente na superfície dos eritrócitos fetais RhD positivo, que passaram para a circulação sanguínea materna, impedindo, assim, a resposta imune com produção de Ac anti-D (Urbaniak, 1998; Scott, 2001).

Nos finais dos anos 70, a imagiologia presenteia-nos com um grande passo: o desenvolvimento da ecografia obstétrica.

Este marco foi extremamente importante na obstetrícia, por auxiliar a monitorização da gestante e, conseqüentemente, para identificar a aloimunização materna.

Na década de 80, surge a ecografia de alta resolução, abrindo-se, assim, a possibilidade de realização de colheita de sangue fetal, por via percutânea, na artéria umbilical, para determinação do grupo sanguíneo fetal.

Do mesmo modo, os avanços em Biologia e Bioquímica Molecular permitiram a identificação de polipeptídeos Rh, em 1987, e o gene Rh, em 1991 (Liley, 2003).

Registe-se que a primeira aplicação da tipagem do gene Rh, por reação em cadeia da polimerase (PCR), foi efetuada em 1993 (Marques, 2012).

Desde 1995, a International Blood Group Reference Laboratory of the English National Blood Service providenciou a determinação do genótipo fetal RhD, nas mulheres aloimunizadas, cujos fetos apresentavam alto risco de desenvolver DHP (Finning et al., 2008).

Em 1997, Lo et al., descreveram, pela primeira vez, no plasma materno, a existência do genótipo fetal RhD (Lo et al.,1997).

Em 2001, foi disponibilizada a determinação genética do genótipo fetal RhD, a partir do plasma materno (Finning et al., 2008).

Ainda assim, a doença não desapareceu e os casos DHP, devido a Ac dirigidos diretamente a Ag que não os do sistema Rh, e mais especificamente o anti-D, começam a ter mais ênfase e a ser reconhecido o seu aumento, o que originou, então, um novo paradigma - a DHP - nos outros sistemas (Ramasethu, 2001).

2.3. Fisiopatologia

2.3.1. Aloimunização

A aloimunização é um fenómeno resultante da sensibilização dos eritrócitos do recetor com Ag presentes nos eritrócitos alogénicos do dador, aos quais o sistema imunitário responde com produção de Ac (Norte et al., 2007).

Quaisquer Ac's maternos da classe IgG (predominante das subclasses IgG1 e IgG3) dirigidos com Ag bem desenvolvido nos eritrócitos fetais podem ocasionar DHP (Baía, 2009).

Note-se que a mais frequente, e que apresenta maior significado clínico, é a aloimunização com Ag Rho ou D (Norte et al., 2007).

É necessário ter em atenção que a DHP provocada por Ac's do Sistema Rhesus é, muitas vezes, grave, devido à imunogenicidade dos Ag's que constituem este sistema, sendo o anti-D, o Ac de maior incidência e com maior gravidade (Baía, 2006).

Com efeito, a presença deste Ag D nos eritrócitos, classifica estas células como RhD positivas; a sua ausência como RhD negativas (Liley, 2003).

Na verdade, dos indivíduos caucasianos, 85% são RhD positivos. Destes, 45% são homozigóticos e 55% são heterozigóticos (Bischoff et al.,1999).

Constata-se que, numa mãe Rh negativa (dd), é a zigotia do pai que determina a probabilidade de uma criança ser RhD positivo ou negativo. Assim sendo, será positiva, se o pai for homozigótico para D, e, por outro lado, caso o pai seja heterozigótico, existe 50% de probabilidade da criança ser negativa (Koenig, 2000).

Acresce que uma grávida, classificada no Sistema Rhesus como RhD negativa, pode facilmente ser sensibilizada pelos eritrócitos do feto, se estes possuírem o AgD (Roitt et al., 2001).

A passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação materna portadora de Ag's de superfície diferentes dos maternos pode provocar a DHP numa futura gravidez. Após a exposição inicial a um Ag eritrocitário, o sistema imunitário materno produz Ac's do tipo IgM, já que, devido ao seu peso molecular elevado, estes não conseguem atravessar a placenta. Quando ocorre uma segunda exposição a esse Ag, é desencadeada uma

produção rápida e maciça de Ac do tipo IgG, de baixo peso molecular, que atravessa a barreira placentária e se liga aos eritrócitos fetais (Vicente et al., 2003).

Como se sabe, a placenta é uma membrana ativa e seletiva, cujas características dinâmicas condicionam a circulação nos dois sentidos, sendo o ponto de contato direto entre as circulações útero-feto-placentário e o trofoblasto, unidade funcional composto do lado materno, o sangue do espaço inter-viloso e, do lado fetal, o sangue dos capilares vilositários (Baía, 2006).

Não se pode deixar de referir que, se pensa que o lado materno tem menor pressão nos capilares das vilosidades, o que pode explicar a passagem dos eritrócitos fetais para a circulação materna, mesmo em condições normais (Clóvis, 1992, Baía, 2006).

A gravidade da doença pode variar entre uma ligeira anemia e a morte severa e icterícia (Scott, 2001; Marques, Sara Homem de Melo 2012).

Pode-se, por conseguinte, encontrar a expressão de alguns grupos sanguíneos, como é o caso de AB0, em mais tecidos, incluindo a linhagem eritroide. A expressão do Ag Rh é restrita aos eritrócitos, com um aumento da densidade antigénica, durante o seu desenvolvimento, até atingirem o estado maduro (Koenig, 2000).

2.4. Etiologia

Quando consideramos a especificidade dos aloanticorpos que causam aloimunização materna, temos em conta três situações:

- Ac's dirigidos contra AgD;
- Ac's dirigidos contra Ag AB;
- Ac's dirigidos contra outros Ag dos eritrócitos.

Registe-se que, segundo Valdês 2006, os fatores que influenciam a aloimunização materna contra Ag fetal são:

- a quantidade de eritrócitos fetais que entram na circulação materna, por via da hemorragia feto placentária, que determina a sua intensidade;

- o fenótipo Rh do sangue fetal, uma vez que os eritrócitos cDe/cde são mais imunogénicos que os Cde/cde, e, por conseguinte, nos primeiros existe numa maior quantidade de Ag D;

- a incompatibilidade AB0 materno-fetal, que exerce um efeito protetor contra aloimunização pelo Ag D;

- o haplotipo HLA materno. Registe-se que foi encontrado, em 1995, foi identificado o alelo HLA-DQB1-0201, em 18% das gestantes, com títulos de anti-D; com um título entre 16-256; e 85% das gestantes, com título de anti-D maior que 512, o que sugere uma forte associação entre este alelo e a predisposição para formar níveis relativamente altos de anti-D).

Para além disso, alguns autores observaram uma maior frequência de aloimunização em gravidezes de fetos masculinos (Valdês, 2006).

2.5. Grupos sanguíneos

2.5.1. Sistema AB0

O sistema AB0 é o mais importante na prática transfusional, sendo o único que não se enquadra na aloimunização. É constituído por Ac naturais e regulares, pelo que o seu aparecimento, na circulação materna, não necessita de estímulo antecedente.

A DHP provocada por incompatibilidade AB0 ,Baía, 2006, refere que é a mais frequente (cerca 2/3 das incompatibilidades feto-maternas), embora os Ac's IgG envolvidos (anti-A e/ou anti-B) apresentem uma capacidade limitada, para produzir hemólise (salvo exceções), sendo, por conseguinte, a sua relação com a morte fetal ou neonatal muito baixa. Com efeito, atualmente, esta é a forma mais comum, em mães do grupo sanguíneo 0 e em RN dos grupos A ou B.

Segundo Manolo et al., 2004, a incompatibilidade AB0 é mais frequente que a do RhD (20% a 25% das gestações contra 10%). Contudo, é responsável por apenas 2% a 5% dos casos de DHP (Manolo José, Nabais Isabel, Cohen Álvaro, Fraga Glória, Gonçalves Sara, 2004).

Os genes A e B são codominantes e produzem enzimas que atuam como transferases, capazes de transformar a substância precursora, substância H, fixando sobre

ela um açúcar constituindo o produto final, o Ag A ou B. O gene 0 é amorfo, o que significa que não tem expressão, uma vez que não altera a substância precursora e, por esta razão, o grupo 0 só possui substância precursora (Baía, 2006).

Os Ac's anti-A e anti-B estão presentes e são dirigidos contra os Ag A e/ou B ausentes nos eritrócitos. O surgimento natural desses Ac's é explicado através de estímulos passivos pela flora bacteriana intestinal, onde são saprófitas e possuem, nas membranas, substâncias idênticas aos Ag's A, B e AB. Ademais, os Ac's naturais são fruto da mistura de IgM e de IgG. Os Ac's imunes resultantes da aloimunização maioritariamente são IgG. Saliente-se que das incompatibilidades, no Sistema AB0, 75% relacionam-se com mães do grupo 0 e filhos dos grupos A ou B. A característica do soro do grupo 0 reside na natureza molecular, localizada na fração 19s. Se se tiver em conta que os Ac's do tipo 7s podem atravessar a barreira placentária, compreende-se a causa das diferenças destes grupos, em gestantes 0. Porém, em presença repetida dos Ac's tipo 7s, em gestantes não sensibilizadas, explica a incompatibilidade AB0, mesmo sendo na primeira gravidez, o que não se verifica no Sistema Rhesus (D) e outros (Baía, 2006).

Por outro lado, os Ac's anti-A ou anti-B da classe IgG atravessam a placenta e ligam-se aos Ag's dos eritrócitos, sendo, por isso, detetados pelo teste de eluição e, mais raramente, pelo teste de Coombs direto. Estudos de Zipursky et al., 1993; e Withner et al., 1998, referem que desta forma de aloimunização decorre doença hemolítica. Na maior parte das vezes, a sua evolução é benigna, porém, em algumas situações, ainda há a necessidade de transfusão sanguínea (Cianciarullo MA, 2001).

Sublinhe-se que a incompatibilidade AB0 não tem a mesma severidade e progressão causada pela incompatibilidade RhD (Cianciarullo et al., 2001).

2.5.2. Sistema Rhesus

O sistema Rhesus possui uma grande imunogenicidade e é mais polimórfico, o que significa que é o mais complexo dos grupos sanguíneos (Baía, 2006; Silva Ferdinando de Paula, 2011). Nele, existem outros Ag menos imunogénicos que o Ag D e que, em alguns casos, conduzem à DHP. É, por isso, como salienta Baía (2006), que a DHP, provocada por Ac do sistema Rhesus, é, muitas vezes, grave, devido à imunogenicidade dos Ag que constituem este sistema, e o Anti-D o Ac de maior incidência (cerca de 95% dos casos) e com maior gravidade.

A este respeito, a genética molecular mostrou que apenas dois genes estruturais no cromossoma 1p34-p36 controlam a produção das proteínas não glicosiladas Rh: o gene RhD e o gene RHCE.

Sabe-se que o locus Rh é composto por 2 genes homólogos RHD, que incluem o Ag D e RHCE, abrangendo os Ag's Cc e Ee (com 94% de identidade entre proteínas), localizadas no cromossoma 1, mas com uma orientação oposta (5' RHD 3'-3' RHCE 5'). Realce-se que ambos são compostos por 10 exões e que possuem uma organização de exões /intrões similar (Daniels et al., 2009).

O gene RhD, que não possui alelos, codifica a produção de uma proteína de peso molecular situada entre 30 a 34 Kda e especifica o Ag D.

Efetivamente, o gene RHCE possui vários alelos (RHCE, RHcE, RHce, RHCE) e codifica a produção de duas proteínas similares, mas independentes e de peso molecular situado entre 30 a 34 Kda. Uma dessas proteínas específica os Ag's C/c e outra os Ag's E/e. Admite-se que o gene RHCE codifica as duas proteínas por um splicing alternativo de um pré-RNA mensageiro. Todavia, ambos estão presentes nos indivíduos Rh D positivo, enquanto apenas o gene RHCE se encontra nos de Rh D negativo (Baía,2006).

Registe-se que o Ag D difere dos Ag C/c e Ag E/e em 36 aminoácidos, o que justifica o facto de ser tão imunogénico, para os indivíduos que não o possuem.

O gene Rh D encontra-se presente por duas sequências altamente homólogas, "caixa de Rhesus"5' e 3', com cerca de 9kb (98,6% de identidade) críticas nos fenómenos de deleção do gene RHD, o que origina a maior parte dos fenótipos RhD negativos, nos caucasianos (Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M.,1987).

Um outro gene SMP1, que codifica uma pequena membrana de proteína, está localizado entre os genes Rh.

É necessário ter em conta que os Ag Rh (D e CcEe) são transportados por proteínas não glicosiladas da membrana dos eritrócitos, com 30-32 kda. Dentro da membrana do eritrócito, as proteínas Rh estão associadas a uma glicoproteína denominada Rh- associada (RhAG), que apresenta 33% de identidade com as proteínas Rh e tem uma distribuição muito similar na membrana. Sabe-se que é produzida pelo gene RhAG, no cromossoma 6, e, embora não transporte nenhum AgRh, a sua presença é essencial na expressão do Ag Rh, já que, quando está ausente, nenhum Rh é expresso.

As proteínas Rh que existem na membrana eritrocitária, na forma de um complexo, não covalente com outras proteínas, incluindo a banda 3 (AE1), glicoforinas (GPA e GPB), LW e CD47, as quais se encontram coletivamente ausentes (ou profundamente reduzidas) nos indivíduos Rh null (Araújo,2005; Daniels et al., 2007).

Estima-se que, em 80% dos indivíduos D negativos formam Ac's, com uma única transfusão de apenas 10 ml de sangue D positivo (Baía, 2006).

Os genes que determinam os Ag Rh são herdados como dois haplotipos constituídos por três alelos, sendo cada haplotipo herdado de um progenitor.

Nos caucasianos, os haplotipos mais comuns são: CDe (R1) 40-42%, cde (r) 35-37%, cDE (R2) 14-16% (haplotipo predominante na aloimunização) (Mollison et al., 1987).

Importa sublinhar que os Ag Rh estão desenvolvidos entre os trinta e os quarenta dias de gestação (Clóvis P,1992; Foerster J, 1998).

Em cerca de 50 Ag Rh, o "D" é o que está envolvido num maior número de incompatibilidade Rh, sendo um Ag de alta frequência e fortemente imunogénico (Baía, 2006).

Paralelamente, foi descrito o gene RhD inativo, ou pseudo gene (RhD Ψ), o qual por conter 37 pb na região três/ exão quatro, origina um codão stop, gene híbrido - RHD-CE-D, cde, responsável pelo fenótipo D negativo, em alguns africanos (Singleton, 2005).

Embora os Ag's Rh estejam completamente expressos no nascimento, sendo a sua deteção possível às oito semanas de gestação, estão apenas presentes, nos eritrócitos, e não são detetáveis nas plaquetas, nos linfócitos, nos monócitos, nos neutrófilos ou em outros tecidos (Duran, 2007).

A descoberta da estrutura e organização do gene Rh tornou possível o desenvolvimento de ensaios de PCR para a deteção do genótipo fetal (Bennet et al., 1993).

Neste sistema, existem outros Ag's menos imunogénicos que o Ag-D, os quais, em alguns casos, levam à doença hemolítica neonatal. O Ac, de que é exemplo o Ac anti-D, também positivam o teste de Coombs indireto e direto. Alguns Ag's, como o C, isoladamente, não originam DHP. No entanto, a associação de Ac's anti-D e anti-c acentua esta doença (Cianciarcullo MA, 2001).

No estudo de Cianciarcullo (2000), oito RN, que apresentavam a associação destes 2 Ac's, evoluíram com hemólise, anemia e icterícia; seis apresentaram icterícia precoce, nas primeiras 24h; e 2, icterícia tardia. Destes oito RN, três necessitaram de uma exsanguineotransusão e um necessitou de duas.

O Ac anti-c, formado em resposta ao Ag "c", e o Ac anti-E, constituído em resposta ao Ag-E, também podem provocar DH no RN. O Ac anti-c origina um quadro de gravidade semelhante ao determinado pelo anti-D.

É fulcral salientar que os RN acometidos podem inclusive evoluir com colestase pós-hemólise (Cianciarcullo MA, 2000).

A este propósito, Saint-Martin et al., em 1991, analisaram cinco RN com associação de Ac anti-c e anti-E e constataram que três necessitaram de exsanguineotransusão. Para além disso, é de salientar que o Ac anti-E poderá também ser encontrado, após transfusão de sangue, o que provocará anemia hemolítica (Cianciarcullo MA, 2001).

2.5.2.1. D Variante

O RhD é um complexo antigénico, que contém 37 determinantes antigénicos (epítopes), os quais estão presentes, na maioria dos eritrócitos Rh positivo, ou ausentes, se for Rh negativo (Waldron, 2005).

O elevado grau de polimorfismo da proteína RHD origina fenótipo D variantes divididos em D fraco e D parcial, consoante a localização das mutações seja intra ou extracelular (Baía, 2006; Moser, 2008).

A expressão, em termos de qualidade e de quantidade do antígeno D, vai determinar e classificar um antígeno D fraco ou parcial (Ramos, 2007).

Apesar de a maioria dos eritrócitos que expressam o Ag D reagirem positivamente com soros anti-D, e apresentarem reações de leitura macroscópica, existem alguns que, para que seja possível demonstrar a presença do Ag, é necessário proceder a uma prova de Coombs indireta. Os Ag's D assim expressos são classificados como "variante fraca do D" e não são diferentes do Ag normal, já que apenas se expressam de uma maneira diferente e isto porque apresentam poucos sítios antigénicos por célula (Baía, 2006).

Assim sendo, um D fraco vai ter os epítomos completos, mas exprimir-se-á na superfície das células com menos frequência.

O Ag D parcial não possui os epítomos completos, uma que a classificação dos D parcial é realizada em função dos epítomos que faltam no Ag D; o D parcial pode, ainda, ter uma expressão reduzida (D parcial fraco). Com efeito, os indivíduos que apresentam este fenótipo podem produzir Ac anti-d contra as subunidades ausentes, sendo a classificação dos D parciais obtida através de Ac's monoclonais contra cada epítomos do mosaico (Ramos, 2007).

A expressão D fraca resulta, principalmente, de uma mutação num único ponto na estrutura RHD, que codifica mudanças nos aminoácidos previstos, para serem incorporados na região intracelular ou nas regiões transmembranares do gene RHD. Estas mudanças afetam a eficiência da inserção, e, conseqüentemente, a quantidade de proteína RHD na membrana, o que se reflete na diminuição da quantidade de Ag D, nos eritrócitos.

Registe-se que os D fracos- tipo 1, 2 e 3- compreendem 90% dos indivíduos D fraco, não determinam o desenvolvimento de Ac anti-D e podem receber sangue D positivo (Connie et al., 2007).

Para demonstrar a presença do Ag, é necessário proceder, laboratorialmente, a uma prova de Coombs indireta (Baía, 2006).

É importante referir que, no passado, estes D fracos eram classificados como Du, designação que já não é utilizada. Os indivíduos que possuem formas de expressão fraca de Ag D são classificados como D positivos e devem ser descritos como Rh D fraco (AABB, 1999b).

Além disso, as gestantes que apresentem uma variante fraca dos Ag D não são candidatas a uma profilaxia pré ou pós-natal com antiglobulina humana, desde que se exclua a hipótese de D parcial (Baía, 2006).

2.5.2.2. D Parcial

Indivíduos com D parcial podem ser classificados como D positivo (uns em testes diretos, outros por Coombs indireto) e, habitualmente, produzem Ac's anti-D, quando estimulados, podendo isso dar-se de duas formas: transfusão ou gravidez (Baía, 2006).

Saliente-se que alguns D parciais, à semelhança dos D fracos, resultam de mutações em alguns pontos do gene RHD, causando mudanças nos aminoácidos.

Por outro lado, nos D fracos, as modificações estão localizadas nas regiões extracelulares, o que provoca a alteração ou a criação de novos epítomos (Ramos, 2007).

O D IV é o D parcial mais comum nos caucasianos e os Ac's anti-D, por eles produzidos, causam DHP (Connie, 2007).

A sua formação dá-se a partir dos exões 1-3 e 7-10 do gene RHD, mas os 4-6 são do gene RHCE (Daniel, 2009). Estima-se a frequência de D IV entre 0,02 e 0,4 (Ramos, 2007).

Na maior parte dos casos, estes D parciais reagem fortemente na presença de soros anti-d. Porém, alguns apresentam uma expressão fraca. Assim sendo, um D IV será classificado como D positivo, no caso de um dador, e como D negativo, se se tratar de um doente (AABB, 1999b).

Registe-se que todos os D IV conhecidos são dCe ou dcE (Ramos, 2007).

Os doentes classificados como D parciais devem receber sangue D negativo e serem considerados candidatos a realizar a profilaxia (Connie, 2007).

Importa sublinhar que os indivíduos, cujo fenótipo é D parcial, podem imunizar-se por contato com epítomos ausentes. A confirmação do grupo RhD, através de técnica de biologia molecular, torna possível distinguir entre as duas variantes (Moser, 2008).

2.5.3. Outros Sistemas

2.5.3.1. Sistema P

O Ac anti-P da porção anti-PP1P é formado em resposta ao antígeno. Geralmente, pertence à classe IgG, atravessa a placenta e é causa rara de DHP. Está relacionado com precursores do sistema AB0 e reage ao teste de Coombs indireto.

2.5.3.2. Sistema Kell

Neste sistema, pode-se encontrar dois tipos de Ag's: o Kell e o Celano.

Informe-se que o Ag Kell é altamente imunogénico e os seus Ac's promovem DHP semelhante àquela realizada por anti-D, do sistema Rh.

Com poucas exceções, os Ac's do sistema Kell são detetáveis pelo teste de Coombs indireto e direto

2.5.3.3. *Sistema Duffy*

No sistema Duffy, os Ac's com maior relevância são os formados em resposta aos Ag's Fy-anti-Fya (mais comum) e Fyb . Registe-se que são anticorpos que positivam o teste de Coombs indireto e direto.

Ambos causam doença hemolítica no recém-nascido, podendo ser leve, moderada e, em casos extremos, fatal. Estudos referem que tendo em consideração os recém-nascidos que produziram Ac's anti Fya maioria destes casos terá que ser sujeita a uma fototerapia, e, em casos raros, é realizada uma exsanguineotransfusão (Cianciarullo, 2001).

2.5.3.4. *Sistema MNS*

O Ac anti-M é uma causa incomum de DHP. Contudo, e uma vez que o anti-M possui IgG em pequena quantidade, é possível, apesar de pouco provável, ter reatividade a 37°C. Neste caso, é identificado no sangue materno, sendo de baixo título.

Após o parto, o Coombs direto é negativo, mesmo quando o antígeno M está presente no recém-nascido, ocorrendo hemólise. Neste contexto, os estudos são necessários, para se determinar o impacto clínico do Ac anti-M na DHP. A mesma situação verificada no Ac anti-M é comum a outros sistemas que possuem na sua composição IgG, por exemplo, sistema Lewis (Daniels, 2002).

2.5.3.5. *Sistema Kidd*

Os Ac's mais frequentes, neste sistema, são os Ac-anti-JKa e anti-JKb, formados em estimulação com a presença do Ag correspondente, Ag JKa e JKb. Os Ac's são da classe IgG, verificando-se que a titulação é geralmente baixa, embora reajam no teste de Coombs indireto e direto.

Tendo em consideração as características apresentadas, os Ac's do sistema Kidd raramente causam doença hemolítica grave. Contudo, a associação destes Ac's com outros sistemas é frequente, nomeadamente com o Anti-D e, concomitantemente, com Ac-anti do Sistema AB0 (Cianciarullo, 2001).

2.5.3.6. Sistema Diego

Os Ac's anti-Dia e anti-Dib do sistema Diego são formados em resposta a Ag Dia e Dib, normalmente da classe IgG, como em outros sistemas. Saliente-se que este também positiva no teste de Coombs direto e indireto. No que diz respeito ao Ac's anti-Dia registe-se que causa DHP grave, enquanto os Ac's anti-Dib não causam DHP.

Contudo, o Ac anti-Wra, pertencente a este grupo, devido à sua constituição IgG, tem sido implicado como causa de DHP. Com efeito, pode estar implicado com Ac's de outros sistemas e ser detetado em pacientes com isoimunização Rh (Daniels G, 1997).

2.5.3.7. Sistema Lewis

O sistema de Ac's Lewis é um dos mais frequentes a ser encontrado.

Saliente-se que o gene denominado é o "FUT3". Este sistema possui 6 antígenos, e o gene que codifica a proteína para formação dos antígenos, encontra-se no cromossoma 19p-13.3, ligado ao locus C3 do sistema complemento. De acordo com Harmening et al., 1992, o Ag Lewis é o único a não ser sintetizado pelos eritrócitos. Com efeito, ele é produzido por células tecidulares, sendo os Ag's encontrados no plasma. Para além disso, Harmening refere que existe uma interação genética entre o sistema Lewis e o sistema AB0, sendo a quantidade de Ag influenciado pelos genes AB0 herdados. Contudo pelo facto deste tipo de sistema pertencer à classe IgM, não atravessa a barreira placentária, o que significa que a ocorrência de DHP não acontece (Martins, P. R. J; Alves, V. M; Pereira, G, A; Souza, H, M, 2008).

2.6. Resposta Imune

Para que os Ac's maternos causem DHP, necessitam de ter a capacidade de atravessar a placenta, reagir com os Ag's dos eritrócitos fetais e iniciar a destruição destas células.

Das imunoglobulinas produzidas pelo nosso organismo, nomeadamente, as IgM, IgG, IgA, IgD e IgE, apenas as IgG são capazes de atravessar a placenta e causar a DHP.

Efetivamente, as IgG passam, ativamente, através do trofoblasto para a circulação, visto este tecido possuir recetores para a fração Fc desta imunoglobulina.

A eficácia com que se realiza esta transferência pode influenciar, notoriamente, o grau de hemólise e a gravidade da doença.

Registe-se que se pode estabelecer uma proteção temporária, administrando Ac pré-formados de um individuo para outro da mesma espécie ou de espécies diferentes. Deste modo, os Ac's adquiridos podem combinar-se com os respetivos Ag's, o que determina a remoção dos eritrócitos do complexo Ag-Ac e bloqueia a resposta imune (Roitt, 2001).

2.6.1. Imunoglobulina IgM

A IgM é uma imunoglobulina pentamérica, e é a primeira a ser produzida por maturação das células B. Sublinhe-se que também é a primeira a aparecer no sangue dos RN e a ser detetada na resposta imune primária. Ademais, corresponde a 5-10 % das imunoglobulinas, no soro normal. O mais importante efeito biológico da IgM é a sua capacidade de ativar o complemento nas reações inflamatórias e no mecanismo de defesa fagocítica, produzindo a lise das células ligadas aos Ag's (AABB, 1999a).

Figura 1 - Estrutura molecular da Imunoglobulina IgM



Fonte 2- <https://downhousesoftware.wordpress.com/2012/11/12/blood-type-genetics-and-associated-issues-continued/>

No primeiro mês de vida, a concentração pós-natal aumenta rapidamente, e, depois, de forma gradual, presumivelmente em resposta à estimulação antigénica (Remington, 2006).

2.6.2. Imunoglobulina IgG

A IgG é um monómero e corresponde a 80% das imunoglobulinas presentes no soro, estando também presente no fluido extravascular. Como é uma molécula de anticorpo bivalente relativamente pequena, raramente aglutina partículas em suspensão em meio salino. Tem tendência a combinar e a permanecer-se ligada com Ag's existentes na superfície das células, podendo detetar-se a sua presença in vitro, através do teste de Coombs. In vivo, células, ou partículas cobertas com IgG, desenvolvem interações com células que têm recetores para a porção Fc das cadeias gama, especialmente, os neutrófilos e os macrófagos.

Figura 2 - Estrutura molecular da Imunoglobulina IgG



Fonte 3 - <https://downhousesoftware.wordpress.com/2012/11/12/blood-type-genetics-and-associated-issues-continued/>

Informe-se que as moléculas de IgG podem ser classificadas em 4 subclasses, designadas por: IgG 1, IgG 2, IgG 3 e IgG 4. Estruturalmente, diferem, principalmente, nas características da região das dobradiças e do número das ligações bissulfito das cadeias pesadas; biologicamente têm diferenças significativas, nas propriedades in vivo. Saliente-se que a IgG 3 tem grande capacidade para ativar o complemento, seguida pela IgG 1 e, em menor escala, a IgG 2, sendo que a IgG 4 é incapaz de ativar o complemento.

É fulcral referir que as IgG 1, IgG 2, IgG 3 e IgG 4 não têm a mesma capacidade para atravessar a placenta, já que, apenas, a IgG 1 e IgG 3 facilmente interagem com os recetores Fc das células fagocitárias e a IgG 2 e IgG 4 não o fazem tão facilmente (AABB,1999a).

No 1º trimestre da gravidez, o feto já tem na sua circulação IgG, produzidas pela mãe, e que atravessaram a barreira placentária. Lentamente, atingem uma concentração detetável no feto às 17 semanas de gestação, aumentam, de forma exponencial, até atingir o máximo às 30 semanas, igualando à concentração da mãe, em IgG, às 38 semanas. Todavia, não se pode deixar de salientar que pode acontecer, em alguns casos, a concentração fetal de IgG exceder a concentração materna (Remington, 2006).

Efetivamente, as IgG's passam, de forma ativa, da mãe para o feto, através dos trofoblastos, por um mecanismo de pinocitose (Manneseir, 2007). Todavia, as IgG 2 e IgG 4, embora sensibilizem os eritrócitos fetais, não são capazes de os destruir, devido à pouca ativação do complemento (Clovis, 1992).

Por volta das 24 semanas, o feto começa a produzir IgM, aumentando a sua concentração de forma gradual. No nascimento, a concentração IgG, de origem materna, é máxima. Contrariamente, e até aos 3 meses, esta mesma concentração diminui, sendo, depois, mais ténue o seu decréscimo, até que deixa de ser doseável aos 8 meses de idade. Também por altura do nascimento, o feto começa a produzir IgG (que iguala a concentração de IgG materna aos 2 meses) e IgG A. No 1º ano de vida do bebé, as concentrações totais de Ac já perfazem 60 % das de um adulto, sendo que a IgG é 80% , IgM 75% e a IgA 20% (Remington, 2006).

2.7. Imunização materna

No dias de hoje, quando foi instituída na prática de determinação da incompatibilidade sanguínea nas transfusões entre dador e recetor, a aloimunização em mulheres Rh negativas, por transfusões com Rh positivos, é agora muito rara (Koenig, 2000).

Contudo, atualmente, a aloimunização ocorre quase exclusivamente na gravidez de gestantes RhD negativo, em que o feto é RhD positivo. Esta imunização resulta da passagem de células fetais, as quais expressam à sua superfície o Ag D, para a circulação materna, cujos eritrócitos não possuem esse Ag.

Esta passagem de Ag D para a circulação materna dá-se, principalmente, por hemorragia feto-materna (HFM) (Baía, 2006; AABB;1999d).

Figura 3 - Processo da Doença Hemolítica Perinatal

Fonte 4- <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Genetica/leismendel12.php>

A este propósito, refira-se que Bowman e associados, ao usar o teste de eluição ácida Kleihauer-Betke (prova de eluição ácida de hemoglobina fetal), detetou uma célula fetal em 200.000 células maternas, correspondendo a uma fração de um mililitro do volume materno (Liley, 2003). Informe-se que este teste se baseia na diferente resistência entre a hemoglobulina fetal (Hb F) e a adulta (Hb A) à eluição ácida. As células que contêm HbF são resistentes à ácida e incorporam o corante. Ao invés, as outras células que contêm a HbA não possuem cor. Assim sendo, através do cálculo da relação entre os eritrócitos fetais e os maternos, obtém-se a % de eritrócitos fetais, ou seja:

$$\text{o volume de sangue fetal (ml)} = \left(\frac{\% \text{ eritrócitos fetais}}{100} \right) \times 5000 \text{ ml.}$$

Refira-se que, em 60% das gravidezes, a passagem de sangue fetal é de cerca de 0,1 ml. Mais do que 5ml, bem como mais do que 30 ml foram encontradas em 1% e 0,25% destas mulheres respetivamente (Koenig, 2000; AABB,1999d).

A passagem assintomática transplacentar de eritrócitos fetais ocorre em 75% das mulheres grávidas, durante a gravidez, durante o trabalho de parto ou durante o parto.

Sabe-se que a incidência e a gravidade hemólise fetal materna aumenta ao longo da gravidez, sendo 3%, no primeiro trimestre; 12%, no segundo; 45%, no terceiro trimestre. Assim sendo, a maior percentagem acontece durante o parto, a 64% (Ramasethu, 2001; AABB, 1999d).

O uso de técnicas de citometria de fluxo e de amplificação do ADN fetal confirmam que as células fetais podem ser detetadas no sangue materno, durante todos os trimestres da gravidez (Liley, 2003).

Relembre-se, e como já foi anteriormente referido, a placenta é uma membrana ativa e seletiva, cujas características dinâmicas condicionam a circulação nos dois sentidos (Baía,2006).

Desta forma, o valor da hemorragia feto-materna pode ser afetado sempre que exista o deslocamento do trofoblasto ou da placenta, cesariana e curetagem uterina (Vicente, 2003).

Sublinhe-se que o risco de hemólise fetal materna é maior em determinadas situações obstétricas, como são os casos de toxemia, aborto espontâneo ou terapêutico, gravidez atópica, utilização de fórceps, remoção manual da placenta e trauma abdominal (Koenig 2000; Liley 2003). Todavia, este risco aumenta também em caso de utilização de técnicas invasivas da circulação feto-materna, como a amniocentese, cordocentese, biopsia das vilosidades coriônicas (Vicente, 2003).

Registe-se que, tanto na técnica de ultrassonografia como auxiliar, como na amniocentese, ocorre a hemólise feto-materna em 2,5 a 8,4 % das gestantes (Liley, 2003).

2.7.1.1. Resposta imunitária primária

Após a exposição inicial ou primária ao Ag, que entra na circulação materna, o sistema imune materno produz Ac do tipo IgM, o qual não atravessa a placenta. Trata-se, portanto, da resposta imune primária. A existência de incompatibilidade feto-materna AB0 tem um efeito protetor substancial, mas não absoluto, contra a imunização materna, já que é provocado pelo aumento da destruição de células do feto na circulação materna, o que diminui a oportunidade ao Ag D de induzir uma resposta imune. A incompatibilidade AB0 não oferece, no entanto, proteção na resposta imune secundária (Koenig, 2000).

2.7.1.2. Resposta imunitária secundária

Primeiramente, refira-se que este tipo de resposta é classificada, inicialmente, como progressiva e lenta, no que diz respeito à substituição dos Ac's IgM por IgG, que atravessam a placenta.

Contudo, numa segunda exposição, nas células fetais RhD, numa segunda gravidez de uma gestante RhD negativa sensibilizada, ocorre um mecanismo de resposta imune secundária, marcada por uma rápida e grande produção de Ac's-anti-D IgG.

O volume de sangue requerido, para que ocorra a primeira sensibilização, é de 0,5 ml de células RhD; a resposta imune secundária dá-se com 0,03ml de células RhD (Ramasethu, 2001).

Assim sendo, uma vez efetuada a imunização materna, a placenta transporta, ativamente, Ac IgG para a circulação fetal. Estes Ac's unem-se especificamente aos eritrócitos fetais, que serão destruídos pelo sistema mononuclear fagocítico (Liley, 2003).

O grau e a sensibilização pelo Ag D do feto, no sistema imune materno, são proporcionais à dose de Ag a que é exposto (Koenig, 2000).

Com efeito, o risco de hemorragia transplacentar depende do volume de sangue envolvido na circulação placentar e da integridade do sistema circulatório materno-fetal. Registe-se que o volume sanguíneo da circulação feto-materna aumenta progressivamente ao longo da gravidez, estando a ele associado um aumento de risco de hemorragias feto-maternas espontâneas, nem sempre relacionados a episódios clinicamente identificáveis (Bowman, 1986).

Importa saber que, se a hemorragia é prolongada ou repetida, durante a gravidez, a anemia desenvolve-se lentamente, dando ao feto a oportunidade de se adaptar, ao desenvolver compensações hemodinâmicas. Neste caso, os RN apenas manifestam palidez ao nascimento. Por outro lado, se se tratar de uma hemorragia aguda, principalmente ao nascimento, os RN podem apresentar palidez, fraca resposta a estímulos, respiração ofegante, com manifestações de choque circulatório (Liley, 2003).

2.8. Avaliação Pré-Natal da Aloimunização

Quando é feito o diagnóstico de uma aloimunização, ou há fortes probabilidades de se vir a efetuar este diagnóstico, a vigilância materna é fulcral e deverá ser feita de imediato. Contudo, não se pode deixar de referir que isto pode apresentar inconvenientes para a mãe e riscos para o feto.

A forma de avaliar esta patologia e de identificar os fetos, no que diz respeito aos RhD positivos, passa pela utilização de dois métodos não invasivos e invasivos (Araújo et al., 2003).

2.8.1. Métodos de monitorização da DHP

2.8.1.1. Métodos não evasivos

Vários fatores pré-natais são importantes para o diagnóstico e controlo da aloimunização, a fim de se determinar a severidade da DHP. Registe-se que o conhecimento da história gestacional materna é fulcral (Koenig, 2000).

Ainda que, habitualmente, a severidade da DHP se dava em gravidezes anteriores a fetos afetados, a doença manifesta-se, por vezes, na primeira gravidez, devido a hemorragia feto-materno. Se a mãe tem uma história anterior de um feto com hidropsia e o pai apresenta heterozigotia para o RhD, o feto pode ser RhD negativo, e, por conseguinte, não ser afetado; se for RhD positivo, será severamente afetado. Se um filho anterior desenvolveu hidropsia, o atual tem 90% de probabilidade de também a ter (Liley, 2003).

Registe-se que é importante investigar se há história de transfusões de sangue anteriores, não só para avaliar a aloimunização em relação ao Ag D, como a outros Ag's, em particular ao Ag Kell (Ramasethu, 2001).

2.8.1.1.1. Ultrassonografia

A ultrassonografia fetal de alta resolução constitui um dos maiores avanços, no diagnóstico fetal precoce. Realizada, em tempo real, gera imagens bidimensionais que mostram a anatomia fetal e também características como o peso, os movimentos fetais, o volume do líquido amniótico e as anomalias estruturais. A ultrassonografia tridimensional acrescenta a dimensão de volume, que ajuda a detetar certas anomalias anatómicas, podendo a mesma ser programada seriadamente, e ser avaliada com outros parâmetros de diagnóstico. Ademais, dá-nos informação sobre o número de fetos, apresentação, comprovação de viabilidade fetal, localização da placenta e avaliação da idade gestacional (Jonathan, 2005).

Figura 4 - Imagem exemplificativa de Ultrassonografia



Fonte 5- <http://bedmed.com.br/wp-content/uploads/2014/04/fotoUltrassonografiaObstetrica.jpg>

O uso de ultrassonografias seriadas ajuda a detetar sinais iminentes de hidropsia fetal. Quando se está perante um caso de hidropsia, a hemoglobina fetal apresenta, habitualmente, valores de cerca de 7 g/dl, o que é, sem dúvida, um valor muito baixo de média (Kenneth, 2001).

Para além disso, é importante para se avaliar se se está perante casos de: hepatoesplenomegalia (Hematopoiese extramedular, em resposta à anemia fetal); ascite (sinal de duplo contorno da bexiga fetal); edema (espaçamento e perda de estrutura placentária); derrame pericárdico (um dos sintomas mais precoces de doença fetal ou hidropsia). No feto anémico, o fluxo sanguíneo fetal é desviado, preferencialmente, para o cérebro, para assegurar a oxigenação adequada, o que aumenta a sua velocidade máxima na artéria cerebral média, em casos de anemia moderada e grave (Baía, 2006; Ramasethu, 2001).

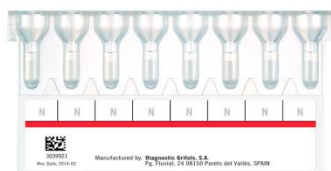
A ultrassonografia permitiu, provavelmente, aumentar a segurança, quando se efetua uma amniocentese, sendo, ainda, essencial, quando se efetua uma colheita arterial de sangue fetal, numa transfusão intrauterina. É o método escolhido para se fazer a monitorização das grávidas aloimunizadas, permitindo, ademais, planejar quando se deve efetuar colheita de amostras através de métodos invasivos, tratamentos fetais, bem como programar o parto (Liley, 2003).

2.8.1.1.2. Estudo serológico

Numa consulta pré-natal (planeamento familiar), efetuada de preferência, no início da gravidez, todas as mulheres devem realizar uma tipagem do grupo sanguíneo e

pesquisa de Ac's irregulares ou Prova de Antiglobulina Indireta (PAI). Nas grávidas RhD negativas, a Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI) deve ser repetida mensalmente, a partir do 2º trimestre (Vicente, 2003).

Figura 5 - Imagem exemplificativa do método *gel*, para realizar a PAI



Fonte 6 - <http://www.grifols.com/de/web/eeuu/diagnostics/-/product/dg-gel-8-cards>

Quando, no teste de rastreio, é detetado a presença de um Ac, deve determinar-se a especificidade do Ag, isto é, deve-se avaliar contra que Ag é dirigido esse Ac (Waldron PE e Cashore W.J, 2005).

Numa aloimunização materna, e sem riscos, mesmo que o Ac seja forte, se o feto é compatível, é conveniente determinar o fenótipo do progenitor, para se saber se ele possui o Ag correspondente, e se, na sua expressão, é homo ou heterozigótico. No caso de aloimunização anti-D, o fenótipo Rh paterno deve ser conhecido, podendo fornecer informações úteis sobre a probabilidade de o feto ter herdado o Ag D e de, por sua vez, o risco de ser exposto à DHP (Minon, 2006).

A fixação de Ac do tipo IgM aos eritrócitos produz, normalmente, aglutinação. Pelo contrário, os Ac IgG fixam-se aos eritrócitos, mas, geralmente, não produzem aglutinação. Neste sentido, a sensibilização dos eritrócitos por IgG pode detetar-se através da Prova de Antiglobulina Direta (PAD).

Por outro lado, a PAI deteta Ac irregulares, no sangue materno, através de uma técnica de sensibilização *in vitro*.

Refira-se que o soro de gestante RhD negativa irá interagir com eritrócitos RhD positivos, *in vitro*.

Deste modo, obtém-se um teste positivo, se se verificar que há aglutinação, após adição do soro antiglobulina humana. Sublinhe-se que a aglutinação produz-se porque o Anti-IgG e o anti- C3 que compõem o soro de Coombs, se unem à IgG e C3 humano, o

qual, por sua vez, estão unidas aos eritrócitos, atuando, por conseguinte, como ponte intracelular (Konig, 2000).

Informe-se que o soro de Coombs é uma antiglobulina humana produzida por imunização de outras espécies (Liley, 2003).

No caso de PAI positiva, a determinação do título de Ac deve ser programada seriadamente, a intervalos regulares, normalmente feitos a cada 2 a 4 semanas de intervalo, no 2º semestre de gestação, e todas as semanas ou de 2 em 2 semanas, no 3º trimestre (Waldron PE e Cashore W.J, 2005; Circular Normativa, DGS, 2013).

Para esta determinação, utiliza-se um método semiquantitativo, que usa uma série de diluições do soro em estudo contra amostras de eritrócitos selecionados e é conhecida a sua expressão antigénica. O resultado é expresso como o inverso da mais alta diluição do soro, onde é visível a aglutinação macroscópica (AABB, 1999c).

A literatura considera valores críticos, os títulos de anti-D entre 16-32 (diluição:1/6 e 1/32). A partir destes valores, é preconizada a utilização de técnicas invasivas.

O título do Ac anti-D não dá informação precisa da severidade da hemólise fetal (Calhoun, 2000).

O fraco valor preditivo do título de Ac materno tem sido, mais recentemente, questionado. Este exame, que deve ser realizado a partir da 12ª semana de gestação, depende de vários fatores clínicos, de que são exemplo a concentração de Ac e Ag, reagentes e métodos de leitura e, sobretudo, a constante afinidade dos Ac's. A titulação é, portanto, um método inadequado e ineficaz, uma vez que não mede mais do que a quantidade de Ac's capazes de se fixarem in vitro sobre os eritrócitos fetais e não sobre a quantidade efetiva do Ac, visto que a quantidade depende da constante de afinidade. Trata-se, por isso, de um teste pouco reprodutível, o que, por conseguinte, faz verificar que a causa de a avaliação e a evolução de um título de Ac deve ser estimada em condições muito rigorosas, reportando, em paralelo, com a amostra de sangue a testar (Mannessier, 2007).

Tendo em conta o acima referido, é importante que seja interpretado, considerando-se a história obstétrica da gestante, o que pode ajudar na decisão da opção, ou não, por métodos invasivos (Minon, 2006).

2.8.1.1.3. Genotipagem fetal no sangue materno

Numa abordagem sistemática, para se determinar se um feto tem o risco de expressar o AgD, inclui-se também a determinação do fenótipo do pai. Se não há dúvidas em relação à paternidade, ou o pai é homozigoto, para Ag D (d/d), e a mãe é RhD negativo (Waldron PE e Cashore W.J, 2005), pode-se concluir que não existe risco de desenvolver DHP, logo não há a necessidade de se recorrer a métodos invasivos (Liley, 2003; Daniel, 2004).

Se o pai é heterozigótico, para o Ag D (D/d), ou se não há certeza em relação à paternidade, deve-se recorrer a uma amostra fetal, para se efetuar a pesquisa do Ag D, nas células. Neste sentido, métodos não evasivos, de modo a se obter amostras do feto, sem o risco de se sensibilizar ainda mais a mãe, têm sido avaliados, tais como, a colheita de células fetais do canal endocervical, ou de células fetais, que circulam no sangue periférico da mãe (Flegel, 1998).

O sangue materno pode-se usar como uma fonte direta de material genético de células fetais separadas por fluorescência - células fluorescentes ativadas (Waldron PE e Cashore W.J, 2005).

Ao substituir a colheita de células fetais do líquido amniótico por amniocentese ou colheita de amostras das vilosidades coriônicas, como fonte de ADN fetal, esta técnica elimina, portanto, a necessidade de se recorrer a técnicas invasivas (Daniels, 2006).

A análise molecular do plasma materno abriu novas possibilidades para o diagnóstico pré-natal não invasivo, constituindo a genotipagem RhD fetal uma das aplicações técnicas mais relevantes e atuais (Avent, 2008).

A concentração de ADN fetal aumenta, no plasma materno, ao longo da gravidez, sendo estimado que corresponde a aproximadamente 3,4% (intervalo entre 0,4-12%), no 1º trimestre; e de cerca de 6,2% (intervalo 2,3-11,5%), no 3º trimestre (Van, 2006).

Este facto serviu de base para o desenvolvimento de um método melhor, quer em termos de quantidade de amostra, quer em tempo de realização do mesmo, para a determinação do genótipo fetal (Daniels, 2004).

Informe-se que Lo et al. desenvolveram a técnica de PCR (Polymerase chain reaction- reação de polimerização em cadeia) em tempo real (RT-PCR), fluorogénica, que permite quantificar, com precisão, o ADN fetal, no plasma materno. Utilizaram esta técnica

para identificar uma sequência específica do cromossoma Y, do gene SRY, em grávidas de fetos do sexo masculino e o gene RHD, em grávidas de fetos RHD positivo.

Sublinhe-se que o ADN fetal está presente no plasma das grávidas, desde o início da gravidez e durante algumas horas, ou dias, após o parto. Deste modo, a análise do ADN fetal parece não ser afetada pela presença de células fetais provenientes de gravidezes anteriores (Nelson et al., 2001).

Com efeito, os mecanismos de libertação e de remoção do ADN fetal do plasma materno não são conhecidos, embora tenha sido sugerido que o fígado, o baço e o rim sejam os órgãos implicados na sua eliminação do organismo materno (Lo, 1999).

A tipagem do ADN, por PCR, requer a preparação das amostras, a extração dos ácidos nucleicos, a amplificação dos fragmentos de ADN, que se pretende analisar, e a deteção específica dos fragmentos amplificados. Assim sendo, métodos robustos, desde a preparação das amostras até ao final da interpretação dos resultados, são obrigatórios para qualquer estratégia de genotipagem. Destaque-se que a utilização de procedimentos corretos e de equipamentos adaptados são necessários a um bom desempenho. O número de pipetagens e os passos de transferência devem, por isso, ser minimizados, de modo a evitar contaminações ou trocas de amostras. A extração de ADN de amostras biológicas deve revestir-se de especial atenção, a fim de se assegurar uma pureza adequada (incluindo a remoção eficiente de inibidores, tais como, a hemoglobina) e uma quantidade adequada, para se prosseguir com a técnica de PCR (Flegel, 1998).

Em 2001, o “International Blood Group Reference Laboratory of the English National Blood Service” padronizou a determinação do genótipo fetal RHD, a partir do ADN fetal em circulação no sangue materno. Inicialmente, o método era extremamente trabalhoso e caro e, portanto, não aplicável como método de rastreio para todas as mulheres RHD negativas. Desenvolvimentos tecnológicos recentes, com a introdução de técnicas automatizadas, permitiram uma diminuição de custos e um aumento de produtividade. Validou-se, por consequência, a alta eficácia das técnicas de genotipagem RHD, comparando-se os resultados com os obtidos através da determinação serológica RhD, em amostras de sangue do cordão, obtidas na altura do parto (Finning, 2008).

Neste sentido, Rouillac complementa Finning, ao afirmar que os resultados obtidos de amostra do cordão umbilical devem ser comparados com os adquiridos com amostras de líquido amniótico. Informe-se que a deteção da fluorescência, em sistemas modulares, foi testada, nesta área, já em 1997, demonstrando possuir maior sensibilidade. Além disso, a

conjugação da fluorescência com os 5 primeiros específicos para o gene RHD permitiu uma detecção altamente sensível dos produtos de PCR (Tonn, 1997).

Inicialmente, os testes da reação de PCR foram criados para caraterizar o ADN fetal no plasma ou no soro materno, e o genótipo RHD foi utilizado como ensaio prático, para desenvolver a nova tecnologia, uma vez que a precisão dos testes poderia ser facilmente confirmada, após a simples fenotipagem RhD fetal de células do cordão umbilical, após nascimento. Na verdade, verificou-se que a primeira geração de testes para a determinação do genótipo RHD baseava-se no conceito incorreto de que todos os fenótipos RhD negativos eram causados pela completa deleção do gene RHD (Avent, 2008), fundamentando-se, apenas, na amplificação de uma região do gene RHD nomeadamente, nos exões 4,7 ou na região 10/3' UTR (sequência não traduzida, presente na região 3', do exão 10 do gene RHD) (Rouillac C., 2007; Daniels, 2004; Schoot 2008).

Face ao acima exposto, foi necessário desenvolver estratégias de diagnósticos por PCR baseadas na detecção de RHD, nos genomas de indivíduos RhD negativos que têm um gene suprimido RHD (Neil, 2000).

Posteriormente, a investigação sobre a base molecular de fenótipos RhD negativo revelou que um número significativo de indivíduos, possui fragmentos de genomas, ou genes RHD mutantes, sendo o mais notável o RHD pseudogene encontrado nos africanos. Com efeito, testes de genotipagem RHD mais abrangentes foram evoluindo, a fim de se diferenciar esses alelos e são, neste momento, os mais adequados para o diagnóstico da população multiétnica (Avent, 2008).

Registe-se, a este propósito, que testes de 2ª geração, mais especificamente baseados no uso de diferentes pares de primers, para amplificação de várias regiões (exões e intrões) do gene RHD, foram-se realizando em vários laboratórios (Rouillac, 2007).

A demonstração de um número elevado de falsos positivos e de falsos negativos, quando se detetava uma única porção da sequência do gene RHD, levou à utilização de, pelo menos, dois pares de primers que iriam amplificar regiões distintas do gene RHD, de modo a diminuir o risco de genotipagem incorreta (Flegel, 1998).

Com a evolução tecnológica, novas abordagens têm sido implementadas, nomeada a PCR, em tempo real, que é quantitativa. Utiliza a tecnologia Taqman, em que uma sonda fluoregénica gera um sinal fluorescente proporcional à quantidade de produto presente. A maior vantagem da RT-PCR, em relação à convencional PCR, é o facto de ser quantitativa

e de permitir distinguir facilmente o material fetal do material materno. Para além disso, o facto de a amplificação e da análise ser realizada em tubos fechados, reduz o risco de contaminações (Daniels, 2009).

É importante referir que é um método robusto e fiável, de fácil execução, o que permite, efetivamente, a diminuição de potenciais erros. É uma alternativa que oferece mais confiança do que os métodos clássicos; utiliza pequenos volumes de reagentes; é rápida, tornando-se, por conseguinte, num método de eleição, para se usar como rotina, especialmente quando o tempo é um fator decisivo (Araújo, 2003).

A amplificação do ADN, numa ou mais regiões do gene RHD, pode fornecer o genótipo fetal correto, com uma probabilidade aproximada de 99% (Kumar, 2008).

A escolha de primers e das regiões selecionadas varia com os autores, os protocolos escolhidos e as populações a serem testadas, não existindo um consenso sobre a abordagem mais fiável para cada população (Araújo, 2003).

Uma análise recente, em publicações internacionais, refere que, atualmente, existem 44 protocolos diferentes usados na genotipagem RHD fetal, a partir de sangue materno. Todos apresentam como valor de precisão uma média de 94,8%. Em contrapartida, as precisões individuais variam entre 31,8 a 100%, dependendo do protocolo, da estratégia de genotipagem e das diferentes especificidades para a determinação do gene D fetal (Muller, 2008).

Saliente-se que o ADN é habitualmente isolado do plasma materno, após centrifugação de uma amostra de sangue periférico materno, colhido como o anticoagulante EDTA (Chiu, 2001).

Sempre que possível, este procedimento deve ser executado, logo a seguir à colheita de amostra, com a finalidade de evitar o aumento de ADN materno, por degradação dos glóbulos brancos (Daniels, 2009).

Recentemente, foi apresentado, pela SAFE NoE (Special Non-Invasive Advances in Fetal and Neonatal Evaluation Network of Excellence), o mais promissor protocolo para extração de células fetais livres, a partir do plasma materno. O ADN extraído usa dois métodos diferentes, já que um utiliza o método de colunas em espiral, e o outro emprega esferas magnéticas. Com base nesse protocolo, foi efetuado um estudo que permitiu concluir que a determinação do genótipo fetal RHD, a partir de sangue materno, pode ser considerada tão sensível como o tradicional teste serológico fetal, que se realiza no período

pós-natal. A sensibilidade do genótipo RHD é de 99,7%, usando-se para a extração do ADN, colunas em espiral; e de 99,8%, por esferas magnéticas, comparável, portanto, com a técnica serológica que tem uma sensibilidade de 99,5% (Muller, 2008).

Os testes de ADN requerem uma interpretação cuidadosa e o resultado dos testes efetuados ao PAI devem ser consistentes com os do feto (Waldron, 2005).

É, por isso, que a tipagem fetal D tornou-se um padrão de cuidados médicos, na Inglaterra, em gestantes com um nível significativo de Ac anti-D (Finning, 2009).

Registe-se que é de todo o interesse determinar o genótipo fetal, no caso de gestantes aloimunizadas para o Ag D, pois, se o feto é identificado como Rh D positivo, o risco de desenvolver DHP é muito elevado e a gravidez deve ter seguimento numa consulta de alto risco, com vista à vigilância da doença; se o feto for RhD negativo, neste caso, não corre risco de desenvolver a doença e a gravidez poderá decorrer de forma normal (Daniels, 2007).

Este método não invasivo de determinação do genótipo RHD fetal poderá ser sistematicamente proposto a todas as gestantes RhD negativas, para uma melhor orientação, no seguimento pré-natal e para um aumento de eficácia da profilaxia (Minon, 2006).

2.8.1.2. Métodos invasivos

As mais importantes técnicas de diagnósticos pré-natal são: a ultrassonografia detalhada; a amniocentese; a biopsia das vilosidades coriônicas e a colheita de sangue fetal, por cordocentese. O diagnóstico pré-natal pode permitir a opção da interrupção da gravidez, quando for detetada doença severa, por outro lado, a administração da terapia é limitada a um certo número de condições. O controlo obstétrico do bom estado fetal e o planeamento de controlo neonatal no futuro é essencial para um bom acompanhamento da gestante (Lissauer, 1999).

2.8.1.2.1. Amniocentese

A amniocentese é, usualmente, efetuada em gestantes aloimunizadas, com história prévia de fetos afetados, em que o pai é heterozigótico, para o gene que codifica o Ag, e

que apresentem um título de Ac elevado ou com um valor crítico. Assim sendo, o líquido amniótico é obtido, introduzindo-se uma agulha, através da parede abdominal da gestante e do útero, até atingir a cavidade uterina (AABB, 199d).

O procedimento deve ser realizado sob a orientação da ultrassonografia, para se reduzir o risco de hemólise feto-materna (Roman, 2005).

Figura 6 - Imagem exemplificativa da técnica de Amniocentese



Fonte7:http://www.conhecersaude.com/thumbnail.php?file=exames/amniocente_735397959.jpg&size=article_medium

A análise espectrofotométrica do líquido amniótico, em densidade ótica, permite representar, graficamente, utilizando-se uma escala semi-logarítmica, a relação entre os produtos em decomposição do sangue e a gravidade da doença em relação à idade gestacional (Roman, 2005).

Com efeito, a avaliação da concentração da bilirrubina, no líquido amniótico, dá-nos uma indicação indireta do grau de hemólise fetal, já que é lida por densidade ótica e a linearidade no comprimento de onda de 450 nm (Nicolaidis, 1998).

Informe-se que são feitas leituras espectrofotométricas do líquido amniótico, nos comprimentos de ondas 375-700 nm. O aumento da densidade ótica, desde a linha de base projetada aos 450 nm, fornece a concentração da bilirrubina (Hoffbrand, 2005). De seguida, as leituras obtidas são inscritas num gráfico semilogarítmico, estabelecendo-se a relação entre a diferença da densidade ótica obtida e a idade gestacional, o que permite elaborar a atuação específica para cada caso, uma vez que tem um significado clínico diferente, ao se ter em atenção as diferentes semanas de gestação. A análise do líquido amniótico, quando se usa os gráficos de Liley, na previsão da severidade da DHP, tem sido usada há décadas (AABB, 1999d).

Como técnica invasiva que é a amniocentese, importa esclarecer que há um risco associado de 0,5-1 % de perda fetal e está acoplado um risco de 17% de hemorragia feto materna, o que significa que, se o feto for RhD positivo, poderá aumentar o risco de desenvolvimento de DHP (Daniel, 2009).

O conhecimento da estrutura e da organização do gene RH possibilitou a determinação do grupo sanguíneo fetal nos amnióticos, pela técnica de PCR (Janet , 2007).

A amostra de líquido amniótico é também utilizada, para se fazer estudos molecular, do genótipo do feto para Kell, Duffy e Kidd (Baía, 2006).

Apenas algumas células são necessárias para a amplificação do ADN, para a análise do genótipo RHD fetal, e, portanto, apenas 1 a 2 ml de líquido amniótico deve ser aspirado. A tipagem do ADN pode ser efetuada em qualquer tecido fetal, com o líquido amniótico, células trofoblásticas ou sangue de cordão (Bennett, 1993) e pode ser obtida nas primeiras semanas de gestação, contudo, existe o risco acrescentado de perda fetal a ter em consideração (Waldron, 2005).

Uma retrospectiva do conjunto de estudos realizados sobre amostras de líquido amniótico permite concluir que os excelentes resultados obtidos confirmam a eficácia do procedimento e justificam a sua utilização, na prevenção da DHP, em casos específicos. A sensibilidade e a especificidade da técnica de PCR foram estimadas em 98,7% e 100% respetivamente (Baía, 2006), sendo que o seu valor preditivo positivo e negativo resultam em 100% e 96,9% respetivamente (Van, 1996).

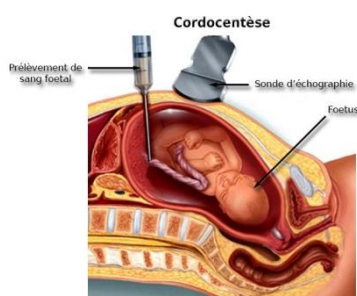
2.8.1.2.2. Biopsia da vilosidades coriônicas

Pode ser efetuada entre a 10^a e a 12^a semana de gestação, por via transcervical ou transabdominal. Este tipo de biopsia também é orientado pela ultrassonografia, com a introdução de um cateter ou de uma agulha estéril, dentro do local de implantação da placenta. As vilosidades coriônicas são aspiradas e submetidas à determinação do genótipo fetal, não permitindo, contudo, avaliar o estado fetal e, consequentemente, a anemia. A vantagem em relação à amniocentese é a sua disponibilidade mais precoce, na gravidez, embora tenha a desvantagem de apresentar maior probabilidade de ocorrer hemólise feto materna, o que pode fazer aumentar a aloimunização da grávida (Jonathan, 2005).

2.8.1.2.3. Cordocentese

A cordocentese é o processo de recolha de amostra de sangue fetal, na artéria umbilical, por via cutânea, tendo surgido como alternativa à amniocentese.

Figura 7 - Imagem exemplificativa da técnica de Cordocentese



Fonte 8: http://www.dr-safia-taieb.tn/wp-content/resources/images/specialites/maternite/diagnostic-prenatal/techniques-de-prelevement/gallery_3_1.jpg

A vantagem principal desta técnica é a possibilidade de avaliar diretamente o grau de anemia fetal e, simultaneamente, se poder fazer o tratamento. Este procedimento permite a determinação do genótipo fetal; avaliar a presença, ou não, de anemia e de acidose no feto (Roman, 2005).

Além da concentração da hemoglobina fetal é possível determinar outros parâmetros hematológicos e bioquímicos, os quais permitem prever o grau de anemia. Assim sendo, quando se está perante um caso de anemia, a contagem de reticulócitos, de leucócitos, de bilirrubina e de níveis de eritropoietina fetal estão aumentados; os gases do sangue alterados, sendo o teste de antiglobulina direto positivo (Nicolaidis, 1998).

A obtenção de sangue fetal tem um risco de “% de perda fetal e 40% de hemorragia feto materna, o que pode aumentar ainda mais a aloimunização materna (Bennett, 1993).

É fulcral ter em consideração que esta técnica só deverá ser utilizada, quando a ultrassonografia, ou a amniocentese, indicam a probabilidade de existência de DHP severa, ou moderadamente severa, com provável necessidade de tratamento intrauterino. Nestes casos críticos, a técnica acima descrita poderá ser efetuada a partir das 18 semanas de gestação (Liley, 2003).

Registe-se que, quando o hematócrito fetal é inferior a 30%, está indicado a execução de transfusão intrauterina (Koenig, 2000).

2.9. Profilaxia da Aloimunização

2.9.1. Imunoglobulina anti-D

2.9.1.1. Nos dias de hoje

Atualmente, sabe-se que esta administração apenas suprime a resposta imune primária, não tendo quaisquer efeitos nos indivíduos em que a imunização está já estabelecida, razão pela qual não está indicada a sua administração nas mulheres já sensibilizadas (Vicente, 2003).

Registe-se que a Ig anti-D não protege de outros Ac's que não o anti-D e que podem causar DHP (Guideline, 2002).

Sabendo-se que não existe uniformização na dose de Ig anti-D a administrar, no pós-parto, em Portugal, utiliza-se a dose de 300 µg, enquanto, na maior parte dos países da Europa, utiliza-se 200-250 µg; em Inglaterra 100 µg nos EUA, 300 µg (Scott, 2001; Vicente, 2003).

No Reino Unido, a introdução da profilaxia, no pós-parto, de 100µg de Ig anti-D, intramuscular, reduziu o risco de aloimunização em 90%, ficando marcada pela obtenção de ótimos resultados, em termos de segurança e de eficácia (Kumple, 2001).

Depois da administração de uma dose de Ig, os eritrócitos fetais são eliminados da circulação materna, num período que varia de algumas horas a alguns dias, dependendo da quantidade de HFM. Informe-se que o período da clearance esplénica varia consoante o volume de eritrócitos fetais a eliminar (Cortey, 2006).

O mecanismo responsável pela imuno supressão não está, ainda, na totalidade, esclarecida, pelo que são aceites as seguintes explicações:

- a supressão das células B especificamente produtoras de anti-D é mediada pela coligação do recetor Fc da IgG passiva e dos eritrócitos RhD positivos fetais, constituindo o fenómeno essencial subjacente à profilaxia;

- a rápida destruição e clearance, a nível esplénico, dos eritrócitos RhD positivos fetais, aos quais se ligou a IgG anti-D, na circulação materna, é mediada por interações com os macrófagos e células B, as quais também contribuíram para o efeito obtido com a profilaxia, tendo diminuído o número de células RhD positivas disponíveis para a apresentação antigénica (Wells, 1991; Kumpel, 2001; Scott, 2001);

- o sucesso da profilaxia está diretamente relacionado com a capacidade de reconhecer e de quantificar os episódios hemorrágicos transplacentar, sendo recomendado quantificar o volume de HFM, antes da administração da dose de Ig anti-D (Crotey, 2006).

A HFM excessiva designa, normalmente, os incidentes em que o volume transferido de eritrócitos fetais, para a circulação materna, supera a capacidade de neutralização conferida pela dose de Ig anti-D utilizada, necessitando de uma dose adicional, capaz de assegurar a destruição e a clearance dos eritrócitos fetais (Robson, 2005).

Mais do que 50% das HFM excessivas ocorrem depois de partos normais, no entanto, existem outras situações clínicas, com mais probabilidade de estarem associadas, tais como: partos traumáticos, incluindo cesarianas; remoção manual da placenta; mortes intrauterinas; trauma abdominal, durante o terceiro trimestre de gestação; gravidez de gémeos, ao nascimento; e hidropsia fetal inexplicada (Guideline, 2002).

A dose de Ig anti-D a administrar é determinada de acordo com o nível de exposição aos eritrócitos RhD positivo, tem sido estabelecida com base no conhecimento de que 0,5 ml de concentrado de eritrócitos RhD positivos ou 1 ml de sangue RhD é neutralizado por, aproximadamente, 10µg de IgG anti-D. Nos casos de suspeita de hemorragia feto-materna de grande volume, que ocorre em 0,7 - 0,8% das gestantes, doses adicionais de anti-D devem ser administradas, numa proporção de 20µg por 1ml de sangue fetal (Infarmed, 2008).

O teste de Kleihauer-Betke - teste de eluição ácida - pode quantificar a HFM ou a citometria de fluxo. Apesar da última técnica mencionada, citometria de fluxo, ser mais específica, permite detetar eritrócitos fetais RhD positivos, sendo reprodutível e precisa para grandes hemorragias, embora não esteja disponível na maioria dos hospitais, uma vez que se trata de uma técnica dispendiosa. O volume fetoplacentar aumenta de 25 ml, às 19 semanas e para 150 ml, às 31 semanas, estimando-se que as HFM espontâneas aumentem de frequência e de volume, durante o decurso da gravidez, especialmente durante o 2º e 3º trimestre (Urbaniak, 1998).

Assim sendo, a importância dada à Ig anti-d e à quantificação de HFM, com potencial efeito sensibilizante, tem mais ênfase depois das 20 semanas de gestação (o volume de sangue fetal não atinge os 30 ml, antes desta idade gestacional). Registe-se que, na profilaxia pós-natal, o teste de eluição ácida não permite calcular, com rigor, a dose necessária, mas sim identificar as grávidas que precisam de uma dose Ig anti-D adicional, devido à HFM excessiva. Informe-se que se trata de um teste barato e de fácil realização. Porém, é apenas semiquantitativo e com fraca reprodutibilidade. Por outro lado, este teste é dirigido aos eritrócitos feetais, sem distinção do RhD, o que significa que são quantificados os eritrócitos feetais, mesmo que sejam RhD negativos. Deste modo, pode-se concluir que, quando não é possível utilizar técnicas mais sofisticadas, os resultados constituem uma única forma de confirmar e quantificar a HFM (Vicent, 2003).

Importa referir que deve ser colhida uma amostra de sangue materno, em anticoagulante EDTA, logo a seguir ao parto, +/- 2h , e proceder ao teste de eluição ácida, para se identificar as grávidas com HFM excessiva. Com o objetivo de se ajustar a dose de Ig anti-D a administrar, procede-se ao cálculo de volume de sangue estimado em ml que é a multiplicação entre a percentagem de eritrócitos e 50.

Assim sendo, o número de doses de Ig anti-D é determinado ao dividir-se o volume de sangue estimado por 30 (1 dose neutraliza 30 ml de sangue fetal). Registe-se que deve ser arredondado às décimas e adicionada uma dose suplemente, tendo-se em consideração que não se deve administrar mais do que 4 doses de Ig anti-D IM, em 24h. Se for necessário ministrar mais doses, as mesmas deverão ser dadas, no período de 72h após parto. O teste de eluição ácido deve ser repetido 48h a 72h, após a administração de Ig anti-D, até se obter o valor de 0% (AABB, 1999d).

Estão descritos casos em que os eritrócitos maternos apresentam níveis grandes de hemoglobina fetal (HbF > 10,0-15,0%) (Robson, 2005).

Para além disso, a persistência da HbF, a drepanocitose e a β -talassemia, as quais, se não forem previamente diagnosticadas e tomadas em consideração, implicam uma sobrevalorização dos resultados. Nestas situações, uma dose de 100 μ g deverá ser administrada, mesmo que o teste de eluição ácida ou a citometria de fluxo não tenha permitido a diferenciação entre células feetais e maternas. Apesar de a profilaxia, no pós-parto, e de, ao mesmo tempo que se administra, a Ig anti-D, se utilizar o teste de eluição ácida, para se estimar a quantidade de HFM e para se administrar doses suplementares após incidentes inesperados, verificou-se que continuavam a aparecer mais aloimunizadas

e a DHP continuava a ocorrer, com a frequência de aproximadamente 1:1000 nascimentos. Conclui-se, portanto, que as razões para isso acontecer poderiam ser:

- erros na tipagem do grupo RhD;
- esquecimento de administração da Ig;
- importante hemorragia transplacentar, na gravidez ou no parto, para a qual a dose de Ig administrada não fora suficiente, para neutralizar os Ac;
- existência de HFM espontânea e clinicamente silenciosa, na gravidez (Urbaniak, 1998; Scott, 2001; Cotorruelo, 2002).

Saliente-se que a mais importante causa de aloimunização, presentemente, é a ocorrida durante a gravidez e que surge, aparentemente, sem ocorrência de nenhum evento sensibilizante (Guideline, 2002).

2.10. Incidência

A DHP pode estar associada a Ac de vários sistemas eritrocitários, definindo o tipo de Ac para as diferentes raças. Desta heterogeneidade resulta diferenças, quanto à severidade e às consequências da DHP (Ramasethu, 2001).

A incidência da DHP, na população, depende predominantemente da prevalência do Ag RhD negativo. Nos indivíduos caucasianos, a prevalência é de aproximadamente 15% (Liley, 2003), correspondendo esta percentagem a gestantes Rh D negativas e 40% a gestantes que têm fetos RhD negativos (Daniels, 2009).

Na primeira gravidez, sem profilaxia, 15% destas gestantes podem ficar imunizadas contra o Ag D e 0,7% dos recém-nascidos podem desenvolver DHP. Na segunda e posteriores gravidezes, a frequência de fetos afetados aumenta. Numa grávida com Ac anti-D, 50% dos fetos Rh positivos com DHP apresenta manifestações clínicas ligeiras, que não requerem intervenção; 25% dos fetos RhD positivos desenvolvem uma forma grave, o que exige intervenção in utero, no sentido de prevenir a severa morbilidade e a mortalidade. No período entre os anos 60 e 90, o uso profilático pós-natal da Ig anti-D aumentou e a frequência de DHP, por RhD, decresceu drasticamente (óbitos atribuídos à aloimunização RhD passaram de 46/100,000 para 1,6/100,000 nascimentos). No mesmo período,

verificou-se um aumento gradual na frequência de DHP, devido a outros antígenos (Waldron, 2005; Gautier 2005; Daniels 2009).

2.11. Características clínicas

Depois da sensibilização, os Ac's maternos anti-D do tipo IgG atravessam a placenta e atingem a circulação fetal, ligando-se ao Ag RhD, que existe à superfície dos eritrócitos fetais. Os Ac's ligam-se especificamente aos eritrócitos fetais, e condicionam a sua destruição, a qual que pode ocorrer através de dois mecanismos (Koenig, 2000). Assim sendo, os eritrócitos sensibilizados são lizados por ação de enzimas libertadas por macrófagos citotóxicos ou por linfócitos natural killer. Registe-se que a destruição destes eritrócitos pode provocar a ativação do sistema do complemento - hemólise intravascular (Urbaniak, 2000).

Os eritrócitos sensibilizados aderem através dos Ac's aos recetores Fc dos macrófagos, formando rosetas que serão destruídas pelo sistema mononuclear fagocítico, a nível do baço - hemólise extravascular (Ramasethu, 2001; Urbaniak 2000).

Saliente-se que existem fatores que influencia a eficácia da destruição imune dos eritrócitos fetais, e, portanto, a gravidade do processo hemolítico:

- a subclasse de IgG. A IgG3 (favorecida pela maior longitude, na região da dobradiça), sendo a subclasse mais eficiente na destruição imune destas células;
- a intensidade da destruição celular é proporcional à concentração de IgG;
- a especificidade do Ac, sabendo-se que os de maior importância clínica são os Ac's dirigidos contra os Ag's de sistema Rh e Kell;
- a expressão do Ag, já que, quanto maior é o número de determinantes antigénicos, e quanto mais expostos na superfície celular, mais induzem a ligação de Ac e a reação hemolítica;
- o funcionamento do baço fetal, uma vez que é o local de eleição para a remoção e destruição dos eritrócitos;
- o polimorfismo dos recetores Fcγ, visto que os genes que codificam os RFcγ são polimórficos e podem afetar a capacidade dos mesmos para se unir com a IgG;

- a presença de Ac's inibidores, tendo-se observado gravidezes com altos títulos de Ac de importância clínica, por exemplo, anti-rhD, cujos filhos não são afetados com DHP. No soro da maioria destas mulheres detetou-se Ac anti-HLA, que inibem a interação entre os monócitos e os eritrócitos sensibilizados com anti-D por bloqueio dos RFcy dos macrófagos fetais (Valdês, 2006).

2.12. Variáveis Sociodemográficas

Nas últimas décadas, o interesse crescente da comunidade científica, e de todo o setor de saúde tem-se revelado pertinente na compreensão de patologias com fatores sociais, demográficos e económicos. A Sociologia da Saúde tem dado um contributo importante para o estudo de possíveis sinergias entre elas.

Na maioria das formas de estudos epidemiológicos, a população de interesse é descrita em termos das suas características sociodemográficas (idade, género, etnia).

As variáveis sociodemográficas mais comuns são a idade, o género, a classe social, as quais são apresentadas na “folha de principal” nos questionários.

Refira-se que a idade tem um significado relevante na importância social, podendo variar de acordo com o tempo e o género. Para além disso, a relação entre a idade cronológica e social também pode variar histórica e culturalmente.

A classe social é também um forte indicador, que reflete o estilo de vida tornado por si uma das principais chaves na epidemiologia. A variedade de medidas do status socioeconómico, como sendo, por exemplo, o trabalho, o salário, o tipo de habitação, o nível de educação são associadas com a probabilidade de estilo de vida diferentes consoante o seu status. No entanto, existe alguns problemas com o uso desta variável, no que diz respeito à comparação através do tempo por causa das mudanças sociais, culturais, políticas, e aparecimento/desaparecimento de algumas profissões.

O estado civil é uma variável usada para modificar ou expandir outras medidas. como a definição de classe social de um indivíduo, e/ou pode ser usado como variável sociodemográfica no seu próprio sentido. Sublinhe-se que esta variável toma o seu significado num par da idade e sexo.

3. PROBLEMÁTICA EM ESTUDO

Embora a patologia seja bem conhecida e relatada, no que diz respeito à realidade inerente à ilha de São Miguel, já foi efetuado anteriormente um estudo exploratório, *“Prevalência de anticorpos irregulares anti-eritrocitários em gestantes no Grupo Oriental dos Açores”*, que conduziu à conclusão de que as gestantes seriam do grupo A-, multíparas com produção de Alo-anti D e que o concelho com mais casos foi o da Ribeira Grande. Assim sendo, por conseguinte, a realização deste estudo na ilha de São Miguel mais propriamente no Hospital do Divino Espírito Santo, EPE no serviço de Hematologia, revelou-se pertinente e fulcral, a percepção da doença no que diz respeito à caracterização das gestantes. (Machado, A et al 2012, *“Prevalência de anticorpos irregulares anti-eritrocitários em gestantes no Grupo Oriental dos Açores”*, Anuário da Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches)

Desta forma, revela-se uma abordagem desta matéria, como sendo, inédita e singular.

4. METODOLOGIA

O conhecimento científico se caracteriza como uma procura das possíveis causas de um acontecimento. Assim, busca compreender ou explicar a realidade apresentando os fatores que determinam a existência de um evento (Carvalho , Alex et al,2000).

Neste capítulo, apresenta e discute-se as opções metodológicas tomadas, tendo em consideração a teoria que sustenta o âmbito e os objetivos do estudo e a sua finalidade, o que torna o fator determinante para a tomada de ações operacionais da pesquisa, análise e interpretação dos resultados,” Importa, acima de tudo, que o investigador seja capaz de conceber e de por em prática um dispositivo para a elucidação do real.”(Raymond Quivy,1998).

Informe-se que o mesmo se estrutura em três partes distintas. Numa primeira parte, ir-se-á informar e clarificar a finalidade do estudo, apontando a questão de partida e os seus objetivos; na segunda e terceira partes, abordar-se-á os aspetos metodológicos que conduziram o estudo.

Assim, descrever-se-á as variáveis em estudo, a sua operacionalização, o instrumento de recolha de dados, e, por último, delimitar-se-á a população em estudo e apresentar-se-á o plano de amostragem selecionado.

Registe-se que o processo metodológico compreendeu duas fases distintas. A primeira etapa, abarcou a pesquisa documental, para objetivar o fenómeno em estudo e os seus instrumentos de medida. *A posteriori*, e já numa segunda etapa, procedeu-se à recolha dos dados, na amostra selecionada, efetuada após aprovação do Comité de Ética do Hospital do Divino Espírito Santo, EPE (HDES,EPE), no serviço de Hematologia. Finalmente, descrever-se-á e caracterizar-se-á os procedimentos de recolha e análise dos dados.

4.1. Questão de investigação

A questão de investigação é o primeiro e vital passo do processo de investigação. Para Lewis & Pamela, 1987, uma questão de investigação é aquela que explicita precisamente a área de investigação. Desta forma, a questão de investigação é a guia que orienta o tipo de informação necessária, como a recolha de informação deve ser feita e define a corpus de dados para a resolução de um problema.

Desta forma, o estudo foi orientado pelas seguintes questões centrais de partida:

Será que existe alguma relação entre a presença da Doença Hemolítica com o posição sócio económica da gestantes?

4.1.1. Objetivos de estudos

O objetivo da investigação é a finalidade geral a que nos propomos, tal refere Bardin 1977, o quadro teórico/pragmático , no qual os resultados obtidos serão utilizados. Para Sacristán e Gómez 1998, o objetivo prioritário de toda a investigação é a produção de conhecimento, ou seja, os objetivos que pretendemos atingir permitir-nos-ão construir um conhecimento duradouro e válido, através da reflexão e da pesquisa, repleto de significados.

Neste subcapítulo, apresentar-se-á os objetivos específicos da investigação, a saber:

Objetivo geral

- Procurar estabelecer uma relação entre a Doença Hemolítica Perinatal e o nível sócio- económico das gestantes.

Objetivo específico

- Determinar a incidência da DHP nas crianças nascidas durante o período em estudo
- Caracterizar as gestantes da sua posição social e económica.
- Depois de enunciados os objetivos específicos do estudo, urge avançar para a descrição do tipo de estudo delineado.

4.2. Tipo de estudo

A sua natureza revela-se como sendo, exploratório, descritivo, retrospectivo e documental, realizado com base numa investigação quantitativa, e tem por finalidade explorar este paradigma. Centra-se na descrição do problema em estudo, através de um processo de recolha de dados, a saber, os processos clínicos, num único momento, o que lhe confere um carácter transversal retrospectivo. A observação é direta, com base numa

amostra probabilística não aleatória, constituída apenas por gestantes seguidas nas consultas de alto risco no HDES, EPE, as quais foram monitorizadas (N=194). (Marina de Andrade Marconi e Eva Maria Lakatos, 2001; Polit, Beck & Hungler, 2004; Ribeiro, 1999;)

A fonte para o levantamento dos dados referentes aos anos estipulados em estudo, 2001-2014, foram cedidos pelos Hospital do Divino Espírito Santo, EPE, mediante uma listagem.

Saliente-se que se optou por um estudo de carácter transversal, na medida em que interessava conhecer a dimensão do fenómeno num determinado momento. Tratou-se de um estudo de carácter predominantemente analítico, pois o seu propósito foi retirar dados e analisar aspetos de uma realidade.

Importa informar que o tipo de abordagem escolhido é quantitativo, já que visa a apresentação e a manipulação numérica das observações, tendo em vista a descrição e a explicação dos fenómenos sobre os quais recaem as observações.

4.3. Variáveis em estudo

Para efeitos desta tese, as variáveis independentes permitem caracterizar cada um dos casos em estudo.

A variável dependente é a que sofre o efeito da variável independente, sendo o resultado predito pelo investigador.

Informe-se que as variáveis dependentes, no presente estudo, são:

- o estrato social, onde está inserida a gestante;
- a idade;
- o concelho;
- a freguesia;
- o tipo de habitação;
- a composição do agregado familiar.

No que se reporta ao nível económico, pode-se afirmar que as variáveis inerentes referem-se:

- ao rendimento;
- à profissão;

- à escolaridade.

Em termos de variáveis biológicas, as variáveis a ter em conta são:

- grupo sanguíneo do sistema AB0;
- Rh;
- número de gestações;
- número de interrupções de gravidez;
- seguimento nas consultas.

É fulcral ter em consideração que a variável independente é definida como sendo um elemento que é introduzido e manipulado, numa situação de investigação, com vista a exercer um efeito sobre uma outra variável. É, por conseguinte, encarada como a causa do efeito produzido na variável dependente. Assim sendo, as variáveis independentes nesta investigação são as definidas na tabela em Anexo I.

Para além disso, e como forma a clarificar as características principais das variáveis, segue-se, de forma sucinta, as suas descrições.

Para variáveis quantitativas de escala considerou-se as seguintes variáveis:

- Idade - idade com que a gestante deu entrada no hospital, para ter consultas de alto risco,
- Ano - ano em que a gestante realizou o parto,
- Número de agregado familiar - número de pessoas que coabitam na mesma residência.

Mencionou-se a variável quantitativa ordinal, como sendo a seguinte:

- Escolaridade: grau de ensino/académico completado pela gestante.

No que diz respeito às variáveis qualitativas nominal analisou-se:

- Número de gestações: quantas vezes é que a grávida esteve grávida e completou a gravidez;
- Grupo sanguíneo AB0: identificação do grupo sanguíneo pertencente à gestante, no que diz respeito ao sistema AB0;
- Estado Civil: situação da gestante em relação ao matrimónio ou à sociedade conjugal;
- Local de residência por concelho: concelho em que a gestante morava, quando esteve grávida e foi seguida nas consultas de alto risco no HDES, EPE;

- Local de residência por freguesia: freguesia onde a gestante morava, quando esteve grávida e foi seguida nas consultas de alto risco no HDES, EPE;
- Profissão: trabalho exercido pela gestante durante a sua gravidez, no momento em que foi seguida pelas consultas de alto risco no HDES, EPE;
- Fonte de rendimento: de onde provinha o rendimento da gestante;
- Entidade empregadora: para quem laborava a gestante durante a sua gravidez, no momento em que foi seguida pelas consultas de alto risco no HDES, EPE;
- Valor do rendimento: qual o valor do rendimento mensal da gestante.

Reverenciou-se as seguintes variáveis qualitativas nominal dicotómica:

- Habitação: o tipo de habitação onde a gestante morava
- Partilha de habitação: com quem vivia a gestante,
- Grupo sanguíneo Rhesus (D): identificação do grupo sanguíneo pertencente à gestante, no que diz respeito ao sistema Rhesus, mais propriamente o Ac D,
- Complicações durante a gestação: se houve, durante o seguimento da gravidez, alguma complicação gestacional,
- Laboração: se após o seguimento no HDES, EPE, se a gestante continuou a laborar,
- Seguimento das consultas: se houve um seguimento periódico, durante a gestação,
- Análises: se a gestante fez análises ao sangue, durante o seu seguimento gestacional no HDES, EPE,
- Amniocentese: se a gestante fez amniocentese, durante a gravidez, aquando do seu seguimento gestacional no HDES, EPE.

4.4. Instrumentos de recolha de informação

Como já foi referido, o método de colheita de dados, primeiramente, pode ser designado como, pré-recolha de dados, e foi feito mediante as informações obtidas pelo processo clínico da gestante seguida, nas consultas externas de Obstetrícia do HDES,EPE, procedendo, assim, com uma análise documental.

Após de se ter realizado a pré-recolha de dados, houve a necessidade de elaborar uma entrevista, uma vez que o tipo de estudo a ser efetuado necessitava de mais

informações e confirmação de dados sobre as gestantes, de forma a melhor caracterizar socioeconomicamente as gestantes.

A entrevista é um dos procedimentos utilizados na investigação social, para recolha de dados, com a finalidade de fornecer diagnósticos, análises, pesquisas ou até mesmo ter com finalidade de discutir e buscar soluções para alguma problemática de natureza social.

Na preparação da entrevista, houve várias fases a progredir, sendo a primeira o planeamento da entrevista. Esta fase, consistiu na elaboração de perguntas que, foi ao encontro das variáveis de interesse da amostra, ou seja, mulheres com idades compreendidas entre os 16 e os 42 anos, com diferente tipo de escolaridade, nível social e económico diferente. Partindo deste princípio, e de forma a poder obter uma informação mais real, foi desenvolvido perguntas com resposta fechada. Para além disso, o consentimento informado foi elaborado de forma a clarificar a natureza do estudo e a salvar a aguarda a informação recolhida pela gestante. Esta entrevista encontra-se no Anexo II e o consentimento informado no Anexo III.

A entrevista foi validada, mediante as várias características da amostra. Desta forma, a validação foi efetuada com 15 mulheres que já foram gestantes, com faixa etária compreendida entre os 16 aos 46 anos com níveis sociais e económicas diferentes, o mesmo acontece relativamente ao local de residência.

4.5. População e amostra

A população em estudo corresponde a todas as gestantes que deram entrada e realizaram o parto no HDES,EPE, durante 2001 até 2014 (1º trimestre), o que corresponde 260 222 partos (Serviço de Informação para Gestão do HDES).

Para os critérios de inclusão no estudo são consideradas todas as gestantes que foram seguidas no HDES,EPE, nas consultas externas de Obstetrícia, e que tiveram seguimento laboratorial, no serviço de Hematologia.

Relativamente aos critérios de exclusão no estudo, os mesmos englobam as gestantes que, apesar de serem seguidas nas consultas externas de Obstetrícia, têm outro tipo de patologia não associada à DHP.

Informe-se que a amostra é constituída por 194 gestantes, sendo esta uma amostra não probabilística (N=194).

4.5.1. Critérios de inclusão e exclusão no estudo

Para existir maior detalhe, neste subcapítulo, pode encontrar-se, com maior pormenor, os critérios de inclusão e exclusão no presente estudo.

Considera-se os seguintes critérios de inclusão na amostra:

1. Gestante seguida no HDES,EPE, nas consultas nas consultas externas de Obstetrícia;
2. Gestante que teve um seguimento nos laboratórios do serviço de Hematologia.

No que se reporta aos parâmetros de exclusão na amostra, tem-se em conta:

1. Gestante com outro tipo de patologia, que tenha uma gestação de alto risco, devido a: diabetes gestacional, hipertensão, mutações a nível fetal, gestação ectópica, infertilidade, dependência de drogas lícitas ou ilícitas, cardiopatias;
2. Mulheres que tenham realizado transfusões.

4.5.2. Plano de amostragem

Uma vez que se trata de um assunto específico, e que apresenta uma amostra do mesmo modo específica, torna-se óbvio que a obtenção de informações relacionadas com esta patologia/ fenómeno a ser estudado é confinada a uma restrita amostra.

Identificados os aspetos relativos à delimitação da população em estudo, importa realçar o tipo de amostra. Assim sendo, para este tipo de natureza, e por se tratar de uma determinada patologia, é recorrente ter amostras do tipo não probabilístico e estratificado.

Neste enquadramento, e tendo por base o tipo de estudo, bem como os seus objetivos, aliados ao tempo disponível, para a realização do mestrado, a técnica de amostragem que pareceu mais pertinente foi a do levantamento dos processos clínicos de consultas de risco do hospital, como pré-recolha e, seguidamente, para se obter um melhor resultado da amostra, a realização de uma entrevista às gestantes.

Deste modo, qualquer variável estudada pode ser analisada como critério na caracterização do estrato, pois, em regra, estas variáveis de estratificação tomam-se como características sociodemográficas.

Assim sendo, trata-se de uma amostra de conveniência.

4.6. Procedimento de recolha de dados

O procedimento de recolha de dados realizou-se, após a aprovação da Comissão de Ética e da Diretora de Serviço de Hematologia do HDES,EPE (Anexo IV e V).

Os dados recolhidos surgem a partir dos processo clínico da gestante existentes, no sistema informático do HDES,EPE.

Foi realizado inicialmente entrevistas telefónicas, contudo, não houve uma adesão apenas 15 entrevistadas é que responderam aos questionários, o que revelou numa fase inicial uma dificuldade na obtenção dos resultados. Esta dificuldade foi registada, o facto de incompatibilidade de horário entre o entrevistadora e entrevistada, para além disso, a recusa de algumas gestantes para responder os questionário. Fase a esta dificuldade inicial, e de forma a obter mais dados, houve a necessidade de recorrer a entrevistas presenciais. Para este tipo de entrevista, obteve-se mais adesão por parte das gestante em responder, pois o facto de ter entrevistas presenciais, tornou-se mais fácil o contato entre entrevistadora e entrevistada. As entrevistas presenciais foram realizadas no concelho da Ribeira Grande a 30 gestantes. Apesar, de ter apenas 45 entrevistas, houve a necessidade de voltar a fazer entrevistas telefónicas, mas durante o dia, abrangendo um maior horário. De forma a recolher o máximo de informação possível foi efetuado as entrevistas telefónicas paralelamente às presenciais.

No que diz respeito, as entrevistas telefónicas que foram realizadas durante 3 semanas, foi possível obter respostas aos questionários, de 73 gestantes.

Importa referir que, de forma a garantir a confidencialidade de dados pessoais a cada gestante foi atribuído um código alfabético.

A recolha de dados teve lugar a partir de Fevereiro de 2014, tendo sido o total de processos com data compreendida entre 2001 e 2014, após entrevista a 118 gestantes, sendo que 88 foram entrevistas telefónicas e 30 presenciais.

4.7. Procedimento de tratamento e análise dos dados

Os dados obtidos, foram inseridos e tratados, no programa *SPSS*®- *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22, onde foi criada uma base de dados preparada para o efeito.

Na apresentação e discussão dos resultados, sempre que oportuno, referir-se-á os testes estatísticos utilizados, bem como os seus fundamentos, em função dos objetivos que presidiram à sua utilização.

Tendo em linha de conta a descrição da patologia, numa primeira fase do tratamento de dados, foi realizada uma análise univariada. Nesta, geraram-se tabelas de dados referentes às medidas de tendência central da variável independente.

4.8. Considerações éticas

Para este tipo de estudo, e uma vez que utiliza dados pessoais, levanta para questões éticas e morais. Sendo assim, e devido ao tipo de natureza de estudo, foi efetuado um pedido de autorização de recolha de dados, em que houve um parecer e aprovação da Comissão de Ética do HDES,EPE assim como também da Diretora do serviço de Hematologia, assegurando-se que todos os dados recolhidos seriam exclusivamente para fins estatísticos, não comprometendo, de forma alguma, a gestante.

Como já foi referido anteriormente, os documentos referentes à aprovação da elaboração desta tese encontram-se em Anexo IV e V.

4.9. Recursos de apoio à investigação

Os custos inerentes à investigação exercida, como sendo, deslocações, fotocópias, ligações telefónicas, traduções, foram suportados, na sua totalidade, pela investigadora principal.

5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No capítulo de apresentação e discussão dos resultados é demonstrado os resultados obtidos e, por conseguinte, é realizada, no referido capítulo, uma análise detalhada e a apreciação dos dados.

5.1. Apresentação dos resultados

Como já foi referido anteriormente, os dados obtidos foram tratados pelo *software* estatístico SPSS ® versão 22.0.

Assim, numa primeira fase, foi feita uma análise descritiva das variáveis sociodemográficas, utilizando-se medidas de frequência e de dispersão Anexo VI.

Neste estudo, foi utilizada uma amostra não probabilística e de conveniência constituída por 194 gestantes (N=194), sendo que, após ter sido realizada a entrevista, só se obteve a resposta de 118 gestante, o que representa a nossa amostra final.

A este propósito, começar-se-á por apresentar, primeiramente, com o número de casos por ano de gestantes com PAI positivas e o número de partos anuais registados pelo HDES.

Tabela 2 - Número de casos de gestantes com PAI positiva por ano

ANO	Nº DE CASOS	FREQUÊNCIA RELATIVA	Nº DE PARTOS POR ANO ¹
2001	7	6%	1960
2002	5	4%	1915
2003	7	6%	1908
2004	11	9%	1883
2005	12	10%	1909
2006	7	6%	1771
2007	5	4%	1794
2008	7	6%	1813
2009	10	8%	1814
2010	12	10%	1892
2011	14	12%	1719
2012	7	6%	1567
2013	7	6%	1497
2014	7	6%	400* ²

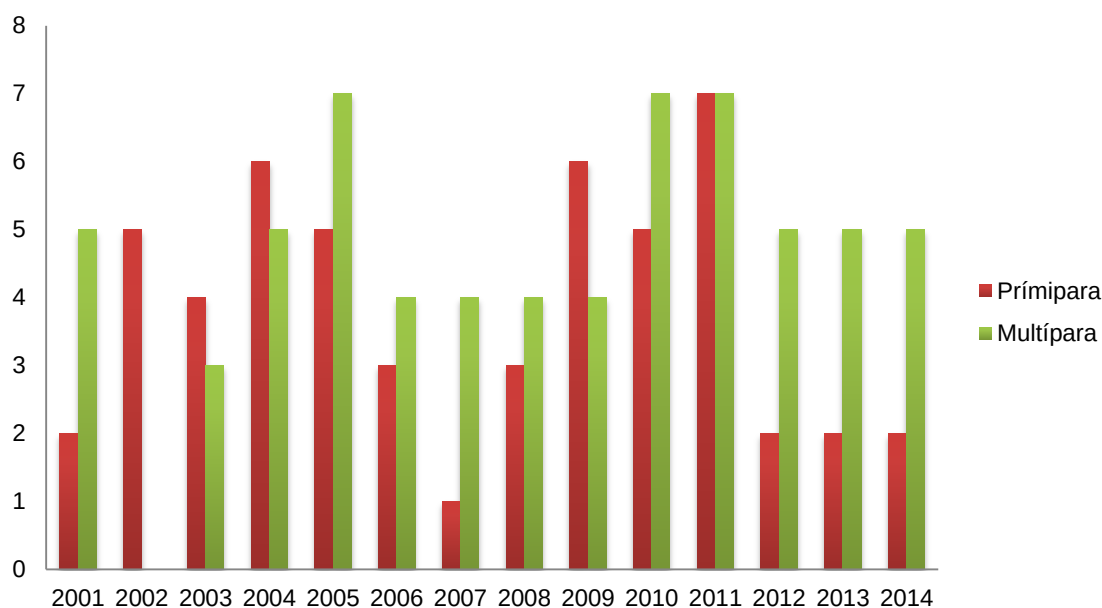
¹ Fonte: Gabinete de informação para gestão de informação do Hospital de Divino Espírito Santo ,EPE.

Verifica-se, assim, ao analisar-se os resultados recolhidos, que existe uma oscilação relativamente ao número de casos, sendo que, nos últimos 3 anos, observa-se uma estabilidade de 7 casos anualmente.

Para além disso, importa referir que nos períodos onde se registou mais gestantes com PAI positiva foram 2004 - 2005 e 2009 - 2011. Observa-se também nos mesmo períodos um maior número de partos anuais.

Verifica-se que no período de 2006 – 2008 existe um decréscimo acentuado, relembre-se que foi em 11 de Fevereiro 2007 que a interrupção da gravidez foi legalizada, por isso se verifica um decréscimo no que diz respeito a grávidas quer primíparas ou múltiparas, sendo que existe um fenómeno de estabilidade de número de casos de múltiparas.

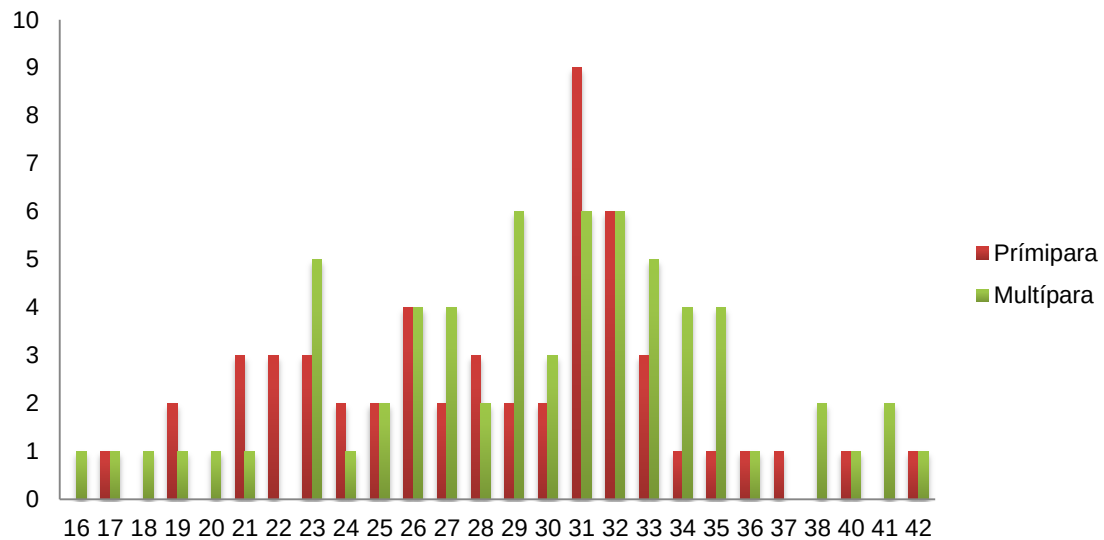
Figura 8 - Gráfico com o tipo de gestações por ano



Segundo os dados apresentados na tabela constata-se que nos últimos 4 anos tem decrescido o número de partos por ano e que o número de casos de gestantes com PAI positiva tem estabilizado nos últimos 3 anos.

Outro componente a abordar trata-se que tipo de gestação e com que idade possui mais casos com PAI positivas.

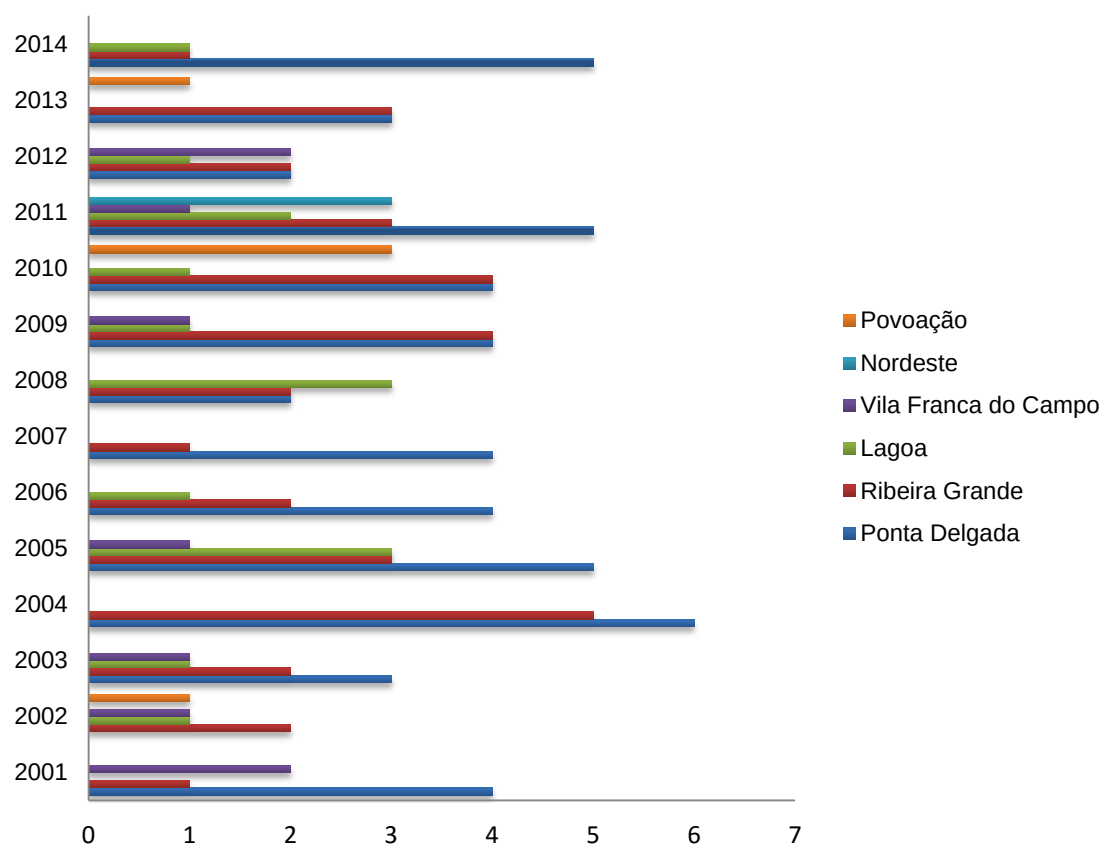
² Dados obtidos do 1º trimestre de 2014

Figura 9 - Gráfico com o tipo de gestações por idade

Verifica-se, então que a idade que mais se destaca no que diz respeito a uma gestação primípara é aos 31 anos, o que revela atualmente uma idade aceitável para a primeira gravidez.

Outra idade a dar ênfase mas no que diz respeito a uma gestação múltipara é aos 23 anos, o que se considera ser um idade nova.

O gráfico seguinte, representa que o número de casos anuais de gestante com PAI positivas por concelho, dos dados obtidos verifica-se que o concelho com mais casos é Ponta Delgada.

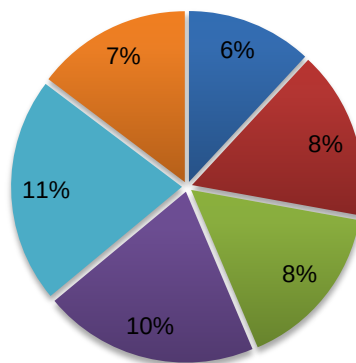
Figura 10 - Gráfico com nº de casos de gestantes com PAI positiva por concelho

A Ribeira Grande obteve o mesmo número de casos, nos anos de 2008, 2009, 2010 e 2013. Para além destas constatações, verifica-se que, em 2008, o concelho da Lagoa foi o que teve mais casos, Anexo VII.

Importante reportar, neste tipo de estudo, a significância dos casos por habitantes do concelho. Desta forma, o gráfico seguinte ilustrará os resultados obtidos.

Figura 11 – Gráfico nº de casos de gestantes com PAI por habitantes do concelho

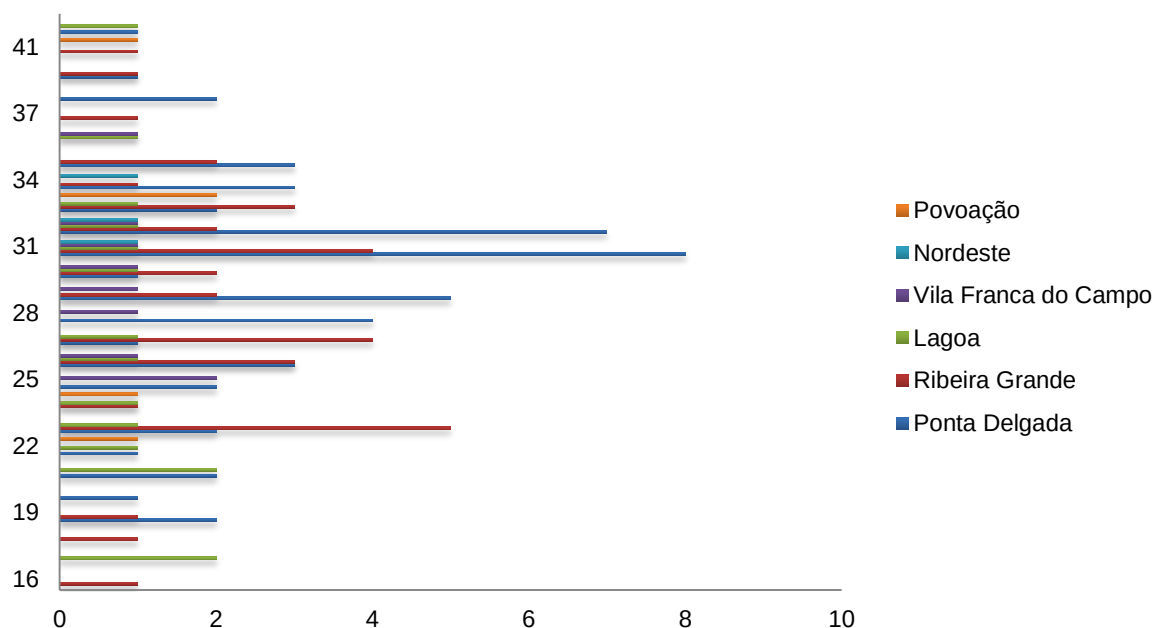
■ Nordeste ■ Povoação ■ Vila Franca do Campo ■ Lagoa ■ Ribeira Grande ■ Ponta Delgada



Verifica-se, que o concelho com maior relevância, em termos do número de casos por habitantes de concelho, é o da Ribeira Grande, 11%, sendo que o segundo é o da Lagoa, 10%, e em terceiro concelho é Ponta Delgada, 7%.

É importante referir, que no Concelho da Ribeira possui menos habitantes do que o concelho de Ponta Delgada, e Lagoa tem menos habitantes do que Ribeira Grande e Ponta Delgada.

Para além disso, torna-se necessário compreender as idades das gestantes com PAI positivas por concelho.

Figura 12 - Distribuição das idades das gestantes com PAI positiva por concelho

Perante a distribuição de idades do número de casos de gestantes com PAI positiva por concelho, constata-se que no concelho de Ponta Delgada, as idades com mais casos foram as gestantes com idades superior a 30. Contrariamente, o concelho da Ribeira Grande teve mais casos com a idade da gestante de 23 anos.

No Anexo VIII e IX, consta uma tabela com um cruzamento de dados entre as freguesias por ano e casos por freguesia. É possível verificar que a freguesia com maior número de casos é a de Rabo de Peixe.

Segue-se, então, os resultados obtidos, nas variáveis dependentes, onde se encontra inserida a gestante

Perante os resultados obtidos, tendo em conta e apenas a idade da gestante, Anexo X, verifica-se que a idade mínima é a de 16 anos, sendo que a máxima é de 42. De igual modo, pode-se observar que a variável relativa à idade média das gestantes foi de 29,08 anos, ou seja, aproximadamente 30 anos de idade e para além disso, no Anexo X, verifica-se que as idades em que verifica mais casos é de 31-33 anos.

No mesmo Anexo XI, pode-se ainda constatar que a idade com maior número de casos é a gestante com 31 anos, seguida pela faixa etária compreendida entre os 16 e os 29 anos. Realce-se que as idades com mais casos são: 23, 26 e 29, 32 e 33 anos.

A seguir, apresenta-se a tabela com a frequência de casos e a percentagem relativa à proveniência das gestantes por concelho.

Tabela 3 - Concelho de proveniência das gestantes

CONCELHO	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
NORDESTE	3	2,5%
POVOAÇÃO	5	4,2%
VILA FRANCA DO CAMPO	9	7,6%
LAGOA	15	12,7%
RIBEIRA GRANDE	35	29,7%
PONTA DELGADA	51	43,2%

Através da tabela acima apresentada, facilmente se verifica que o concelho da ilha de S. Miguel que possui um maior número de gestantes seguidas no HDES nas consultas de alto risco por DHP é o de Ponta Delgada. Posteriormente, tem-se o concelho da Ribeira Grande, onde surgem 35 casos de gestantes. Por outro lado, os concelhos que registaram menos casos foram o de Nordeste, com três casos, e o da Povoação, com cinco casos.

Por último, dar-se-á a conhecer, as variáveis dependentes, que dizem respeito à freguesia, onde se insere a gestante seguida no HDES nas consultas de alto risco por DHP, Anexo IX.

O número de casos por freguesia, pode-se afirmar que a que obtém um maior número de casos é a de Rabo de Peixe, pertencente ao concelho da Ribeira Grande, com uma percentagem de 17,8%, seguida pelas freguesias da Fajã de Baixo, com 5,9%, Arrifes e Livramento, com 5,1%, e 4,2% respetivamente. Posteriormente, surge Santa Cruz, Ribeira Seca e Relva. Com uma percentagem inferior, já que obtém 3,4%, aparece Cabouco, Rosário, São Miguel de Vila Franca do Campo, São José e São Pedro de Ponta Delgada e, por último, Covoada. 2,5% é a percentagem tida em Santa Clara, Vila Água de Pau e Povoação. Registrando, apenas, 1,7%, tem-se Capelas, Ginetes, Pilar da Bretanha, Porto Formoso, Ponta Garça, Nordeste e Furnas.

Por último, a percentagem inferior a 1% está presente nas seguintes freguesias: Ajuda da Bretanha, Fajã de Cima, Fenais da Luz, Feteiras, Remédios, São Roque de Ponta Delgada, São Vicente, Ribeirinhas, Santa Bárbara e Lomba da Fazenda.

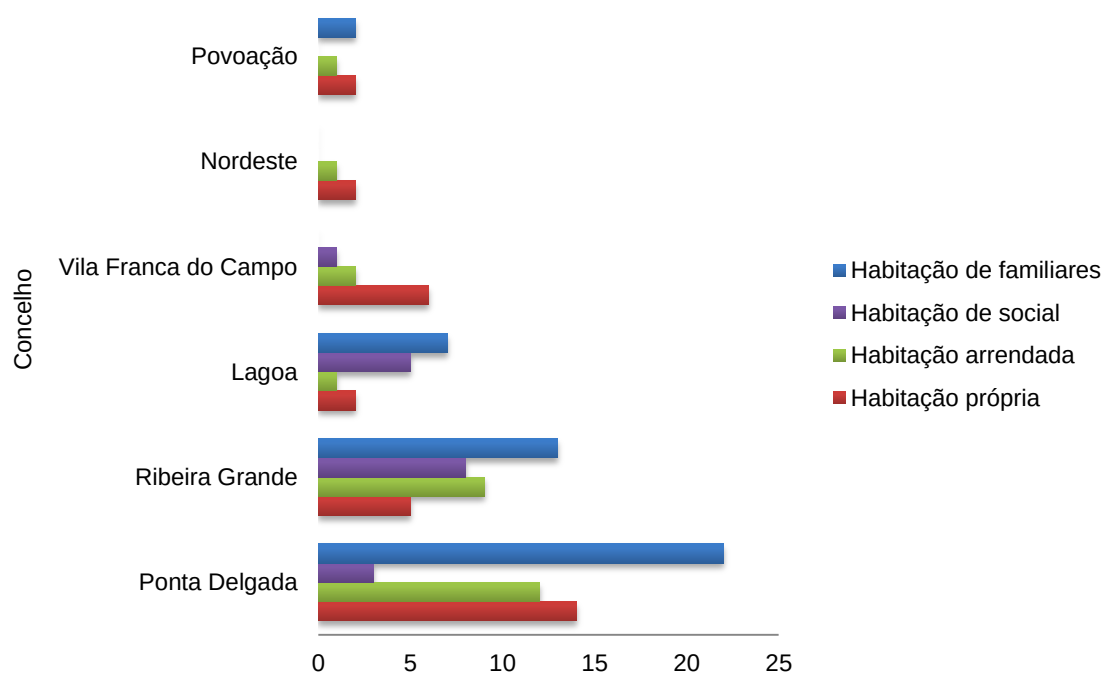
Também se procurou saber que tipo de habitação tinha as gestantes seguidas no HDES nas consultas de alto risco por DHP, tendo-se obtido os seguintes dados.

Tabela 4 - Tipo de habitação onde vive a gestante analisada

TIPO DE HABITAÇÃO	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
HABITAÇÃO SOCIAL	17	14,4
HABITAÇÃO ARRENDADA	26	22,0
HABITAÇÃO PRÓPRIA	31	26,3
HABITAÇÃO DE FAMILIARES	44	37,3

Verifica-se que a maioria das gestantes mora em casa de familiares, tendo esta variável o peso de 37,3%; de seguida, surgem as que têm habitação própria, com a percentagem de 26,3% e, posteriormente, a habitação arrendada, com 22% e, por último, a habitação social, com 14,4%.

Para além disso, revela-se importante perceber qual a distribuição do tipo de habitação por concelho.

Figura 13 - Gráfico com o Tipo de habitação por concelho

No que diz respeito ao tipo de habitação por concelho, revela que quer no concelho de Ponta Delgada, Ribeira Grande e Lagoa o tipo de habitação predominante é habitação de familiares respetivamente com as seguintes percentagens, 43%, 37% e 47%. No entanto, no concelho de Ponta Delgada verifica-se que o segundo tipo de habitação é habitação própria, o que contrasta com o segundo tipo de habitação no concelho da Ribeira Grande e Lagoa que é habitação arrendada. É de salientar que a habitação própria no concelho da Ribeira grande é que possui menos casos, 14%. O concelho da Vila Franca do Campo o tipo de habitação com em que as gestantes vivem é a habitação própria 67%.

De seguida, considerou-se importante verificar qual o número de pessoas que compunham o agregado familiar da gestante analisada.

Tabela 5 - Número de pessoas que compõem o agregado familiar por habitação

Agregado familiar	Frequência (N)	Percentagem (%)
6	4	3,4%
5	14	11,9%
2	22	18,6%
4	30	25,4%
3	48	40,7%

Na variável agregado familiar, pode-se constatar que o mais comum é o de 3 pessoas, com uma percentagem de 40,7%, obtendo o agregado familiar constituído por 4 pessoas, o significado de 25,4 %. No que diz respeito a famílias mais numerosas, verifica-se que, no agregado familiar composto por 5 pessoas, se obtém a percentagem de, aproximadamente, 12% e, de 6 pessoas, uma percentagem de 4%.

Outra variável tida em conta foi a referente ao estado civil da gestante, tendo-se adquirido os seguintes dados:

Tabela 6 - Estado civil das gestantes analisadas

Estado Civil	Frequência (N)	Percentagem (%)
Divorciada	12	10,2%
Solteira	17	14,4%
Casada/ União de facto	89	75,4%

Relativamente à variável estado civil, observa-se que 75,4% das gestantes encontra-se casada ou situação de união de facto, sendo que 10,2% dizem respeito a gestantes divorciadas e, 14,4% a solteiras.

Posteriormente, a variável tida em consideração refere-se a com quem vive a gestante.

Tabela 7 - Com quem vive a gestante analisada

Com quem vivia	Frequência (N)	Percentagem (%)
Sozinha	1	0,8%
Filha	1	0,8%
Filho	1	0,8%
Irmã	1	0,8%
Outro(a)/s	32	27,1%
Marido/ companheiro	82	69,5%

Neste tipo de variável, verifica-se que 69,5% representa 82 dos 118 casos analisados, e referem-se a gestantes que vivem com o marido ou com o companheiro, sendo que 27,1% classifica que mora com outros, referindo-se esta percentagem a gestantes que vive em casas de parentes. Por outro lado, surge, com uma percentagem residual de aproximadamente 1% , pessoas que viviam sozinhas ou com a filho/filha ou irmã.

No que diz respeito à variável relativa ao grau de escolaridade, pode-se verificar o seguinte.

Tabela 8 - Grau de escolaridade das gestantes analisadas

GRAU DE LITERACIA	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
SABE LER OU ESCREVER, SEM QUALQUER GRAU	1	0,8%
OUTRO	1	0,8%
ENSINO SUPERIOR	8	6,8%
NÃO COMPLETOU O ENSINO BÁSICO	11	9,3%
CURSO PROFISSIONAL	18	15,3%
ENSINO SECUNDÁRIO	30	25,4%
ENSINO BÁSICO (1º CICLO)	49	41,5%
SABE LER OU ESCREVER, SEM QUALQUER GRAU	1	0,8%

No que diz respeito à variável relativa ao grau de escolaridade das gestantes, verifica-se que dos 118 casos avaliados teve-se 41,5% das gestantes com o ensino básico; 25,4%, com o ensino secundário; e 15,3%, com ensino profissional. Por outro lado,

aproximadamente 1% das gestantes apenas sabe ler ou escrever, não tendo, por conseguinte, qualquer tipo de grau, ou qualquer outra modalidade de ensino, onde se pode inserir os cursos que dão a correspondência ao ensino básico. Para além disso, é de salientar que apenas 6,8 % das gestantes possui o ensino superior.

Ademais, foi feito um levantamento quanto à profissão exercida pelas gestantes, como se elucida na tabela em Anexo XIII.

Na variável profissão, é de registar que 37,3% das gestantes que responderam ao questionário afirmaram ser domésticas, sendo que 26,3% das 118 gestantes têm uma profissão não qualificada, na qual se inserem as pessoas que executam tarefas, para as quais não seja necessário qualquer tipo de formação para as realizar, como é o exemplo de empregadas a dias.

Nesta tabela, também se pode observar que 9,3% tem uma profissão classificada como técnica e profissional de nível intermédio.

A percentagem de 6,8% foi obtida por gestantes que são estudantes ou que exercem profissões intelectuais e científicas. Nesta última categoria apontada, estão inseridas todas as profissões que exigem uma licenciatura, para as executar. Acresce que, nas percentagens menores de 1,7% e 3,4%, estão inseridas as categorias de prestação de serviços, administrativa e vendas, bem como as que não têm qualquer profissão.

Na categoria de prestação de serviços e vendas, insere-se profissões, como é o exemplo de vendedora ou agente de viagens.

Por último, uma percentagem inferior a 1% respondeu que não sabe/ não responde.

Registe-se que também se considerou fulcral saber se, após a consulta de alto-risco, as gestantes continuaram a trabalhar. Deste modo, verificou-se o seguinte:

Tabela 9 - Gestantes que, após parto, continuaram a laborar

CONTINUA A LABORAR	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
SIM	57	48,3%
NÃO	58	49,2%
NÃO SABE/NÃO RESPONDE	3	2,5%

Nesta variável, e perante a tabela apresentada, denota-se que o número de gestantes que continua a trabalhar, após o seguimento das consultas de alto risco, é quase

semelhante ao que não continua, sendo que 49,2% não trabalha e 48,3% ainda continua a laborar.

Tabela 10 - Fonte de rendimento da gestante

FONTE DE RENDIMENTO	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
OUTROS BENEFÍCIOS DE APOIO SOCIAL	3	2,5%
SUBSÍDIO DE DESEMPREGO	5	4,2%
RENDIMENTO DE INSERÇÃO SOCIAL	17	14,4%
RENDIMENTO PROVENIENTE DE UM MEMBRO DO AGREGADO FAMILIAR	25	21,2%
RENDIMENTO PROVENIENTE DO SEU PRÓPRIO TRABALHO	64	54,2%
NÃO SABE/ NÃO RESPONDE	4	3,4%

Na tabela onde é especificada a fonte de rendimento da gestante, verifica-se que 54,2% provem do seu próprio trabalho. No entanto, das gestantes que têm outras fontes de rendimento destaca-se, com 21,2%, as que o obtinha de um membro do agregado familiar, ou seja, do cônjuge.

Para além disso, denota-se que existe uma percentagem significativa, com 14,4%, onde se inserem as gestantes com rendimento proveniente da inserção social, e, com 2,5%, as que possuem rendimentos provenientes de benefícios de apoio social.

Por último, houve 3,4% que responderam a esta questão com não sabe ou não responde.

Através da tabela seguinte, pretende-se ver de que entidade provêm os rendimentos da gestante.

Tabela 11 - Proveniência do rendimento da gestante

PROVENIÊNCIA DO RENDIMENTO	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
CONTA PRÓPRIA	4	3,4%
CONTA DE OUTREM	62	52,5%
EM FALTA	51	43,2%
NÃO SABE/ NÃO RESPONDE	1	0,8%

Nesta variável económica, relativa à proveniência do rendimento da gestante, observa-se que 52,5% o tinha por conta de outrem; sendo que 3,4% vinha por conta própria e, apenas, 1% não sabia ou não responde.

Com a percentagem de 43,2% estão inseridas as gestantes que não recebiam qualquer ordenado, ou seja, designado na tabela como em falta.

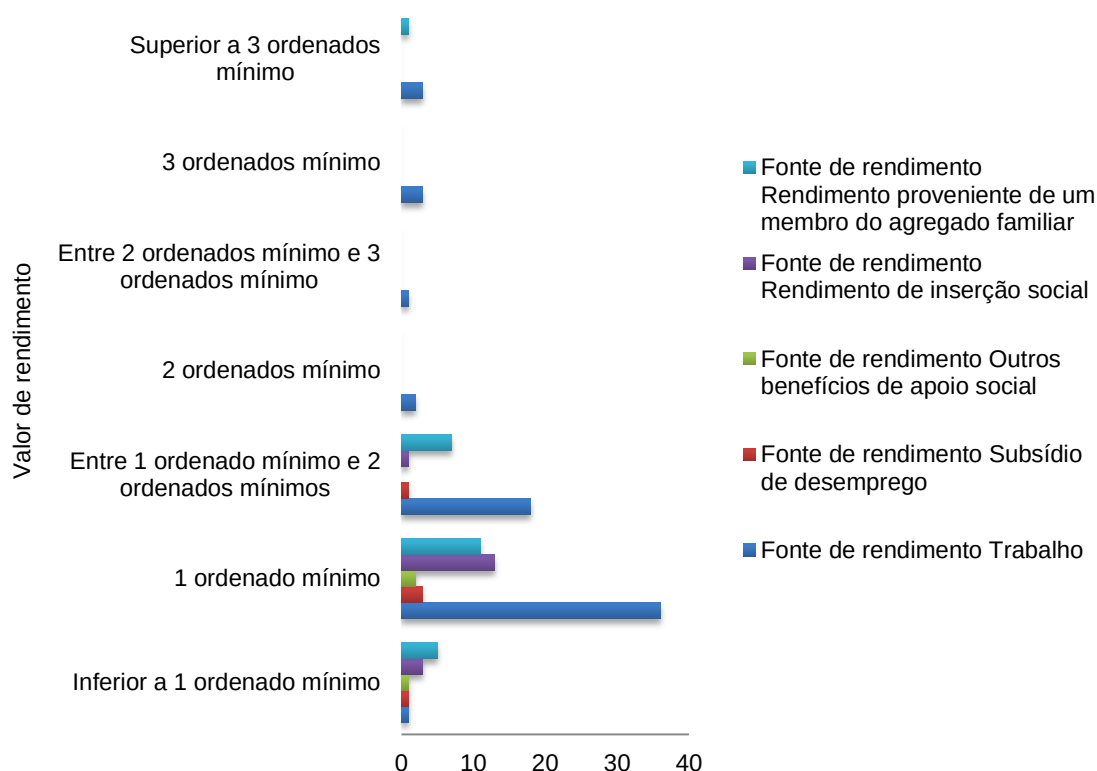
Posteriormente, considerou-se importante saber qual era o valor do rendimento mensal da gestante.

Tabela 12 - Número de ordenados mínimos obtidos pela gestante

VALOR DE RENDIMENTO	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
INFERIOR A 1 ORDENADO MÍNIMO	12	10,2%
1 ORDENADO MÍNIMO	65	55,1%
ENTRE 1 E 2 ORDENADOS MÍNIMOS	27	22,9%
2 ORDENADOS MÍNIMOS	2	1,7%
ENTRE 2 E 3 ORDENADOS MÍNIMOS	1	0,8%
3 ORDENADOS MÍNIMOS	3	2,5%
SUPERIOR A 3 ORDENADOS MÍNIMOS	5	4,2%
NÃO SABE/ NÃO RESPONDE	3	2,5%

Quanto ao valor de rendimento, que se insere do mesmo modo na variável económico, pode-se verificar que 55,1% das gestantes afirma receber um ordenado mínimo; 22,9% tem entre um a dois ordenados mínimos; com dois ordenados mínimos, tem-se a percentagem de 1,7%; e três ordenados mínimos tem 2,5%; entre dois a três ordenados mínimos obtém, aproximadamente 1%. Denota-se que, nos escalões extremos, com 10,2%, as gestantes referem que recebem abaixo de um ordenado mínimo. Superior a três ordenados mínimos aufere 2,5% das gestantes.

Torna-se necessário observar qual o valor de rendimento por fonte de rendimento, de forma a perceber qual o cenário económico em que as gestantes se encontram.

Figura 14 - Gráfico com cruzamento de dados entre o valor de rendimento das gestante por fonte

Observa-se que a gestante 55% das gestantes possuem o 1 ordenado mínimo, sendo a fonte com mais de 50% provem do trabalho ,55%, seguindo a fonte de rendimento de inserção social com 20%.

Com uma significância baixa de 9 % das gestantes recebe menos que o ordenado mínimo, em contraste apenas 8% recebe mais do que igual ou superior a 2 ordenados mínimos.

Por último, tem-se variáveis, que se inserem em termos patológico, as quais dizem respeito à realização de análises.

Tabela 13 - Realização de análises, no hospital, durante o seguimento da gestação

REALIZAÇÃO DE ANÁLISES	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
SIM	107	90,7%
NÃO SABE/ NÃO RESPONDE	11	9,3%

Nesta tabela, é possível verificar que a esmagadora maioria das gestantes (90,7%) realizou análises, durante a gravidez, no hospital, sendo que 9,3% não sabe se as fez.

Tabela 14 - Realização de amniocentese, no hospital

AMNIOCENTESE	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
SIM	4	3,4%
NÃO	57	48,3%
NÃO SABE/ NÃO RESPONDE	57	48,3%

Na variável clínica, onde se fez a pergunta se a gestante fez amniocentese durante a sua gestação, é de salientar que, com a mesma percentagem (48,3%), as gestantes responderam que não sabiam, não respondiam ou não as efetuaram.

Apenas 3,4% é que responderam que sim.

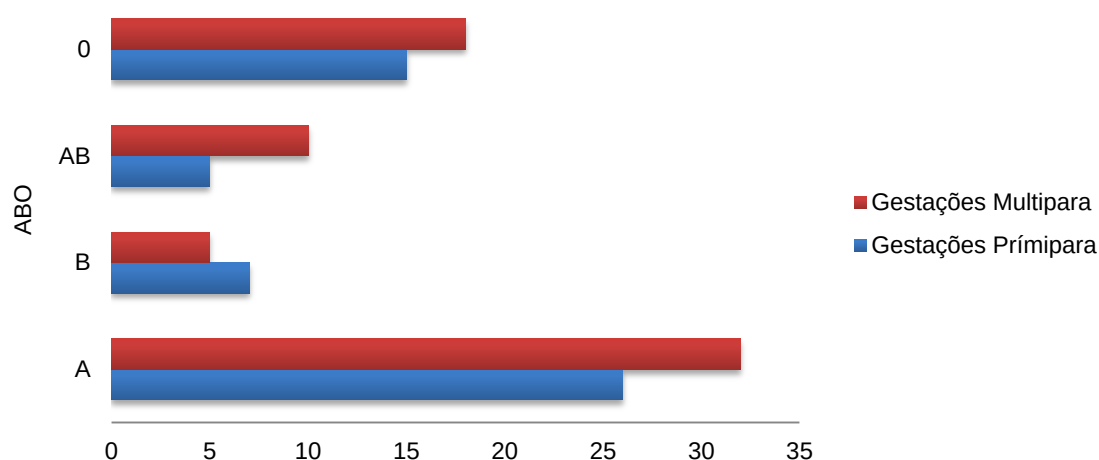
A variável do grupo sanguíneo da gestante do sistema AB0 insere-se na variável clínica. Esta dados foram recolhidos dos processos clínicos do HDES,EPE.Assim, a tabela seguinte apresenta a frequência de grupos pelas gestantes.

Tabela 15 - Grupo sanguíneo da gestante do sistema AB0

ABO	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
B	12	10,2%
AB	15	12,7%
O	33	28,0%
A	58	49,2%

Nesta tabela, é possível verificar que o grupo mais frequente é o A, com uma percentagem de 49,2%, seguido do O com 28%. Os grupos que obtiveram percentagens menores foram o AB (12,7%) e o B (10,2%).

Outros dados importantes a abordar a presença do sistema AB0 pelo tipo de gestações.

Figura 15 - Gráfico com a distribuição do grupo sanguíneo do sistema AB0 pelo tipo de gestação

Verifica-se nesta situação, como já se tinha revelado num estudo anterior "Prevalência de anticorpos irregulares anti-eritrocitários em gestantes do Grupo Oriental Açores", o grupo A é o que predomina no número de casos quer a gestantes primíparas como em multiparas, com 49%, sendo que o grupo 0 tem 28% de casos

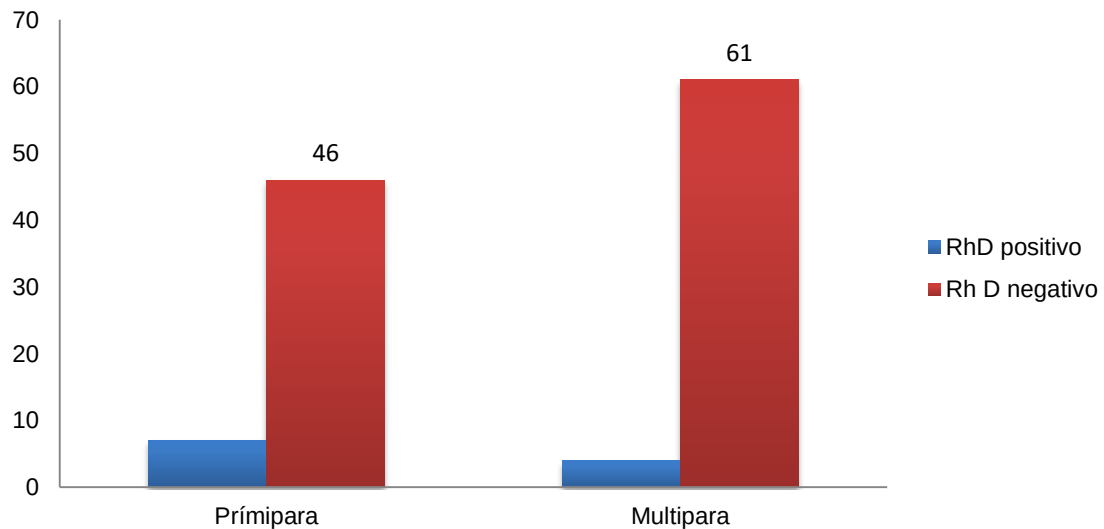
Para além disso, outra variável clínica que compõe o grupo sanguíneo da gestante, sendo este o mais relevante e comum para a DHP do sistema Rhesus, o D. É relevante ver a distribuição da sua presença na nossa amostra.

Tabela 16 - Grupo sanguíneo das gestantes do sistema Rh (D)

RH (D)	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
POSITIVO	11	9,3%
NEGATIVO	107	90,7%

No que se refere à presença ou ausência do D, verifica-se nesta tabela que a maioria, com uma percentagem de 90,7%, é Rh D negativo; e uma percentagem inferior a 10% refere-se a gestantes D positivas.

Verifica-se no gráfico de distribuição do Rh (D) pelo tipo de gestação quer um primíparas quer um múltiparas o Rh D negativo é predominante.

Figura 16 - Gráfico com a distribuição do grupo sanguíneo do sistema Rh (D) pelo tipo de gestação

Torna-se pertinente saber qual o tipo de gestação predominante na nossa amostra

Tabela 17 - Classificação das gestantes por gestação

GESTACÃO	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
PRIMÍPARA	53	44,9%
MULTÍPARA	65	55,1%

Na tabela, verifica-se que mais de metade das gestantes (55,1%) respondeu que é múltipara, ou seja, que teve mais do que uma gestação. Menos de metade (44,9%) respondeu que era primípara, ou seja, que teve a primeira gestação concluída.

Outro aspeto tido em conta prendeu-se com o número de abortos realizados pela gestante, tendo-se obtido os seguintes resultados.

Tabela 18 - Número de abortos tidos pela gestante

ABORTOS	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
UM OU MAIS DO QUE UM	31	26,3%
0	87	73,7%

A outra variável sobre a gestação a ser estudada foi o número de abortos que cada gestante teve ao longo da sua vida. 73,7% das gestantes responderam que não tiveram

abortos. Por outro lado, 26,3%, o que corresponde a 31 gestantes, responderam que tiveram um aborto.

Tabela 19 - Grupo sanguíneo das gestantes do sistema Rh (D)

RH (D)	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
POSITIVO	11	9,3%
NEGATIVO	107	90,7%

Para o grupo sanguíneo do sistema Rh, no que se refere à presença ou ausência do D, verifica-se nesta tabela que a maioria, com uma percentagem de 90,7%, é Rh D negativo; e uma percentagem inferior a 10% refere-se a gestantes D positivas.

5.2. Correlação de variáveis

Neste subcapítulo pretende-se correlacionar algumas variáveis de estudo.

Neste sentido, informe-se que as variáveis a serem correlacionadas, segundo o modelo de *Spearman*, no *SPSS*, foram previamente testadas pelo método de verificação da normalidade da amostra, teste de *One Sample Kolmogorov-Smirnov Test* (Anexo IX). Pelo que, se verificou que a normalidade da amostra não se verificada, o que levou à tomada de decisão por optar pelo método de correlação de *Spearman*.

Para finalizar o presente estudo, importa conhecer a correlação entre o nível de literacia da gestante com:

Nº de gestações:

Nº de abortos:

Tabela 20 - Correlação entre a variável nível de literacia da gestante com número de gestações e abortos

QUADRO DE CORRELAÇÃO 1		
VARIÁVEIS A CORRELACIONAR		GRAU DE LITERACIA
GESTAÇÕES	Coefficiente de correlação	0,048
	Sig. (2-tailed)	0,609
ABORTOS	Coefficiente de correlação	0,034
	Sig. (2-tailed)	0,719

Na tabela acima mencionada, pode-se verificar que, segundo o modelo de correlação de *Spearman*, a correlação entre o grau de literacia e as variáveis a correlacionar - gestação e abortos- é pouco significativa. Isto porque os valores obtidos são inferiores a 0,5.

Assim sendo, pode-se afirmar que não existe relação entre a variável grau de literacia com o número de gestações e de abortos.

Por outro lado, importa saber se há correlação entre o rendimento da gestante e o número de gestações e de abortos.

Valor de rendimento da gestante:

Nº de gestações:

Nº de abortos:

Tabela 21 - Correlação entre a variável nível de literacia da gestante e o número de gestações e de abortos

QUADRO DE CORRELAÇÃO 2		
VARIÁVEIS A CORRELACIONAR		VALOR DE RENDIMENTO
GESTAÇÕES	Coeficiente de correlação	0,046
	Sig. (2-tailed)	0,622
ABORTOS	Coeficiente de correlação	0,012
	Sig. (2-tailed)	0,896

Pode-se verificar que, segundo o quadro de correlação 2, a variável rendimento correlacionada com as variáveis número de gestações e de abortos não é significativa, visto que o seu valor de coeficiente é inferior a 0,5.

Por último, importa saber se existe correlação entre a faixa etária da gestante com o número de gestações e o número de abortos.

Faixa etária da gestante com:

Nº de gestações:

Nº de abortos:

Tabela 22 - Correlação entre a variável idade da gestante e o número de gestações e de abortos

QUADRO DE CORRELAÇÃO 3		
VARIÁVEIS A CORRELACIONAR		IDADE
GESTAÇÕES	Coeficiente de correlação	0,123
	Sig. (2-tailed)	0,185
ABORTOS	Coeficiente de correlação	0,067
	Sig. (2-tailed)	0,468

Segundo o quadro de correlação entre a variável idade e o número de gestações e de abortos, verifica-se que o coeficiente de correlação entre elas não é significativo. Em suma, em nenhuma das correlações realizadas entre variáveis se verificou.

6. CONCLUSÃO

Face ao exposto, e considerando os pressupostos definidos, verifica-se que de uma forma geral, no período estudado, constata-se uma estabilidade de casos, a nível anual, quer por concelho, quer por freguesia, sendo que houve anos em que o número de casos foi relativamente maior.

É de referir que a idade média das gestantes inquiridas foi de 29 anos, sendo a que verificou maior frequência de casos a de 31 anos.

O concelho que teve um grande relevo no estudo, devido ao maior número de casos, foi o de Ponta Delgada, o que é de esperar, uma vez que é o concelho que possui uma maior percentagem de população residente e também é o que apresenta mais freguesias (24 freguesias). Segundo os Censos de 2011, Ponta Delgada tem 68.748 habitantes, com uma densidade populacional por residência de 295,3 N°/Km², Anexo XIII.

Contudo, quem apresenta um maior número de casos é a Vila de Rabo de Peixe, com uma percentagem de 17,8%.

Tendo-se por base o 14º Congresso da Associação Portuguesa para Desenvolvimento Regional, em 2008, descreve-se Rabo de Peixe com uma situação socioeconómica delicada. Trata-se, portanto, de uma das 14 freguesias constituintes do concelho da Ribeira Grande que se localiza na zona norte de São Miguel, fazendo fronteira com Calhetas e Pico da Pedra. Trata-se de uma freguesia piscatória, apresentando o maior núcleo de pescadores da ilha de São Miguel. É também, referida como sendo a mais populosa do concelho da Ribeira Grande, segundo dados relativos aos Censos já referidos.

No que se reporta à estrutura etária verifica-se uma elevada taxa de natalidade bem como de mortalidade. Registe-se que a população é predominantemente jovem. As características desta vila evocam atraso no desenvolvimento social e cultural “típicas” dos países não desenvolvidos

Existe dois sectores de atividade mar e terra, sendo que no da terra está relacionado com famílias do setor agrícola, que apresentam algum poder económico; e no do mar inserem-se famílias mais carenciadas. Desta forma, constata-se as diferenças entre sectores-mãe de atividade, no que diz respeito ao nível económico e social da população.

Rabo de Peixe é considerada uma das áreas do país onde se encontra um grande número de beneficiários do rendimento social.

Esta freguesia incorpora vários fatores socioeconómicos preocupantes, desde a elevada taxa de iliteracia, elevada taxa de mortalidade infantil, desemprego acima da média, se se tiver em conta toda a Região Autónoma dos Açores, o que revela desequilíbrios e assimetrias que marcam, de forma profunda, a vida económica e social desta Vila (Sandra Andreia Ferreira Vieira, 2010).

É, sem sobra de dúvida, uma freguesia ímpar a nível regional e nacional, pelas características morfológicas, demográficas e económicas. Para além disso, tem sido considerada “de risco” e a população “inadequada”, fora dos padrões ditos normais.

No que diz respeito ao tipo de habitação onde as gestantes moram, na altura em que foram seguidas pelas consultas de alto risco, conclui-se que 37,2% vivia na habitação de familiares. Registe-se que foi a maior percentagem obtida nessa pergunta do questionário.

Neste trabalho foi possível constatar que a maioria das gestantes entrevistadas afirmou ter um agregado familiar constituído por três pessoas. Também se verificou, através deste estudo, que 75,4% das gestantes é casada; e que 69,5% vivia com o marido/companheiro.

Relativamente à literacia das gestantes, constatou-se que, maioritariamente (41,5%), possui, apenas, o ensino básico, sendo que a profissão dominante, com uma percentagem significativa de 37,3%, é a de doméstica.

Uma percentagem de 49,2% das gestantes entrevistadas salientou que não continuou a laborar, após seguimento da consulta de alto risco e do parto no HDES. Por outro lado, 54,2% afirmou que a sua fonte de rendimento era o trabalho; sendo que 21,2% tinha como fonte de rendimento a de um membro do agregado familiar; e 14,4% usufruía do rendimento de inserção social.

Conclui-se, ainda, neste trabalho que 52,5% das gestantes trabalhavam por conta de outrem e que mais de metade das gestantes (55,1%) recebia o ordenado mínimo.

De igual modo, neste estudo, pode-se concluir que é possível fazer a apreciação das variáveis *per si*. Contudo, a correlação entre elas, se se tiver em conta como foi realizado o presente o estudo, demonstra que não se verifica a correlação.

6.1. Sugestões

Após análise de resultados obtidos através do presente estudo, torna-se pertinente apresentar algumas sugestões que deverão ser tidas em conta no futuro.

Assim sendo, considera-se importante estudar a DHP com maior profundidade na Vila de Rabo de Peixe, devido a toda a conjuntura que a envolve. Neste sentido é de grande interesse verificar qual o impacto social, cultural e económico ao longo do tempo na DHP, comparando-se com outra freguesia piscatória que apresente características semelhantes. Com isto, pretende-se averiguar qual das variáveis poderá ter maior relevo para a DHP, assim como também verificar noutros modelos estatísticos o seu significado.

7. BIBLIOGRAFIA

A-

AABB, American Association of Blood Banks, Technical Manual - "*Immunology*" 13^a ed., cap.11:22-250, 1999a.

AABB- American Association of Blood Banks, Technical Manual - "*The Rh System*" 13^a ed., cap.14:295-313, 1999b.

Acta 14º Congresso da Associação Portuguesa para o Desenvolvimento Regional 4 a 6 de Julho de 2008- Fundo EFTA; Revisita Portugal: A Estratégia de Desenvolvimento de Rabo de Peixe.

Alarcón PA *et al.*, "*Erythropoiesis, red cells, and the approach to anemia*", "Hematologic Problems of the Neonate", R.D.Christensen, 2000, 1^a ed., cap.3:40-53, 2000.

Ana Mafalda Falcão," *Panorama da Sociologia da Saúde em Portugal: Avanços teóricos, problemáticas e domínios cruzados*"; nº 140, 2012

Araújo F. *et al.*,"*Determinação pré-natal do genótipo RHD por métodos não invasivos*" - Programa Diab Tratamento Prenatal 15 (3): págs 126-132, 2003.

Avent ND "*RHD genotyping from Maternal Plasma: Guidelines and Technical challenges*"-Methods in Molecular Biology,; prenatal diagnosis 444, cap. 14:185, 2008.

B-

Baía, Fátima "*Doença Hemolítica Perinatal*", Revista Portuguesa de Ciências Biomédicas, 1:6-21, 2006.

Bennett PR *et al.*, "*Prenatal Determination of Fetal RhD Type by DNA Amplification*", New England Journal of Medicine, 329: 07-610, 1993.

Bischoff FZ, *et al.*, "*Pharmacokinetics and safety of recombinante anti-RhD in healthy RhD- negative male volunteers*" Transfusion Med., 14(2): 165- 171, 2004.

Bowman JM *et al.*,"*Fetomaternal transplacental haemorrhage, during pregnancy and after delivery*" Vox Sang 51 (2): 117-121, 1986.

C-

Calhoun DA, D.O. “ *Hematologic Aspects of the Maternal- fetal Relationship*”, *Hematologic Problems of the Neonate*, R.D.Christensen., 2000, 1ª ed., cap.6:91- 2000.

Carvalho, Alex et al.,” *Aprendendo Metodologia Científica*”, São paulo: O Nome da Rosa, 2000, pp11-69

Circular Normativa nº 2 “*Profilaxia da Isoimunização Rh*”, Direção Geral de Saúde, 2007.

Cianciarullo MA “*Prevalência de marcadores imuno-hematológico ao nascimento e incidência da doença hemolítica neonatal*”, (Dissertação de Mestrado), São Paulo; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2000

Cianciarullo MA, Ceccon MEJ, Vaz FAC “*Doença Hemolítica neonatal: antígeno e anticorpos envolvidos*”, Artigo de revisão, 2001;23(3):251-7.

Clóvis P. Enfermedad hemolítica perinatal. López Borrasca A. Ed. Enciclopedia iberoamericana de hematologia. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca.1992:424-38.

Connie et al., “*The Struture and function of the RH Antigen Complex*” *Semin Hematology*: 44,1:42-50, 2007.

Cortey A et al., “*Prevention de l’allo-immunisation Rhesus-D foeto-maternelle - Aspects pratics*” *J de Gineco Obstet et biologie de la reproduction* 35, S1:123-130, 2006.

Cotorruelo C et al., “*Early detetion of RhD status in pregnancies at risk of hemolytic disease of the newborn*”. *Clin Exp Med*,; 2(2): 77-81, 2002.

D-

Daniels G” *Kell and Duffy blood group systems*”, *Bol. Soc. Hematol. Hemoter*; 1997;20:61-5.

Daniels G.,Finning, K., Martin, P.,Soothill,P “ *Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma:an importante advance in the management and prevention of haemolytic disease of the fetos and newborn*”, *Vox Sanguinis* 87:225-232, 2004.

Daniels G et al., “*Fetal blood group genotyping. Present and future*”. *Ann NY Acad Sci* 1075:88-95, 2006.

Daniels G et al., "Fetal RhD genotyping: a more eficiente use of anti-D immunoglobulin" Transfusion Clinique et Biologique 14(6): 568-571, 2007.

Daniels G et al., "The Rh blood group system"- Essential Guide to Blood Groups- 1ª ed.; cap 4:33-44; 2007.

Daniels G et al., "Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes:current practice and future prospects", Prenat Diagnost, 29:101-107, 2009

Duran José et al., "Distribuição dos Grupos Sanguíneos na População Portuguesa" – AB0 Revista de Medicina Transfusional, nº 2:5-17, 2007.

F

Finning K et al., "Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study" BMJ, 336:816-818; 2008.

Finning K et al., "The use of maternal plasma for prenatal RhD blood group genotyping"- Methods Molecular Biologie, 496: 57-143, 2009.

Flegel WA et al., "Rh phenotype prediction by DNA typing and its application to practice"- Transfusion Medicine, 8:281-302, 1998.

Foerster J, "Alloimmune haemolytic anemias"-Lee GR,Bithell TC,Foerster J,eds Wintrobe's clinical haematology.10th,ed. Baltimore:Williams and Wilkins,1998:1210-32.

G-

Gautier et al., " Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis:A two year's experience"- American Journal of Obstet and Gynecology 192: 666-669, 2005.

Guideline "Use of anti-D immunoglobulin for Rh Prophylaxis, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists", 2002.

H-

Hoffbrand AV et al., "Haemolytic disease of the newborn" – Postgraduate Haematology- 5ª ed., cap 16:270-275, 2005.

I-

Infarmed, folheto informativo” *Win Rho SDF, 600 UI, pó e solvente para solução injetável ou para perfusão imunoglobulina humana anti-D*”, 2008.

J-

Jonathan Gillen-Goldstein *et al.*, “ Métodos de Avaliação da Gestão de Risco”, Obstetrícia e Ginecologia- Diagnóstico e tratamento; Alan H. DeCherney *et al.*, 9th ed, cap 13:211-219, 2005.

K-

Kenneth J.Moise, JR” *The fetus with Immune Hydrops*”, Harrison- “*the Unborn Patient, the art and science of the fetal therapy*”, cap 34:513-522, 200.

Koenig, JM, MD “ *Evaluation and Treatment of Erythroblastosis Fetalis in the Neonate*”, Hematologic Problems of the Neonate, R.D.Christensen, 1^aed, cap.10:185-203, 2000.

Kumar S”*Universal RHD genotyping in fetuses*” BMJ 336: 783-784, 2008.

Kumpel BM *et al.*, “*Mechanism of anti-D mediated immune suppression- a paradox awaiting resolution?*”, Trends in Immunology, 22(1):26-31, 2001.

L-

Liley HG “*Immune Hemolytic Disease*” *Hematology of Infancy and Childhood*”, Nathan and Oski’s, volume 1 , 6^a ed.,cap.3:56-80, 2003.

Lissauer T *et al.*, “*Perinatal medicine*”, “*Illustrated Textbook of Pediatrics*”, 2^a ed:67-82, 1999.

Lissauer T *et al.*, “*Neonatal medicine*”, “*Illustrated Textbook of Pediatrics*”, 2^a ed:83-100, 1999.

Lo YMD *et al.*, “*Presence of the fetal DNA in maternal plasma and serum*”, Lancet, 350:485-487, 1997.

Luísa Ferreira da Silva “ *As agendas temáticas da sociologia da saúde em Portugal*”, Revista da Associação Portuguesa de Sociologia, nº3; Junho de 2011

M-

Machado, A et al 2012, "*Prevalência de anticorpos irregulares anti-eritrocitários em gestantes no Grupo Oriental dos Açores*", Anuário da Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches

Martins, P.R.J; Alves, V. M. ;Pereira, G. ,A. ;Souza, H. ,M., "*Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no hemcentro regional de Uberaba-MG de 1997à 2005. Rio de Janeiro*"- Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; nº 30,vol.4, pags 272-276, 2008

Mannessiar L" *Immuno-hematologic surveillance of the pregnant woman and the new prevention policy of anti-Rh! Allo-immunization*", Transfusion Clinique et Biologique 14, 1:112-119, 2007.

Marques, Sara Homem de Melo, "*ADN fetal livre no sangue materno e diagnóstico pré-natal não invasivo*", Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Mestrado Integrado em Medicina, 2012

Minon JM et al., "*New approaches to prenatal diagnosis of the Rhesus incompatibility*", Revue Médicale de Liège , 61(11): 756-762, 2006.

Moser, MI et al., "*Avaliação Genética de discrepâncias Serológicas Rh D*" – ABO Revista de Medicina Transfusional, nº 35, 79, 2008.

Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M., "*Blood transfusion in clinical medicine*", Oxford: Blackwell Scientific, edª8,1987.

Muller S et al., "*The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is faesible*", Transfusion Pratices 48:2292-2299, 2008.

N-

Nelson M Eagle, C., Langshaw, M., Popp, H., Kronenberg, H., "*Genotyping fetal DNA by non-invasive means: extraction from maternal plasma*", Vox Sanguinis 80:112-116, 2001

Nicolaides KH et al., "*Management of Red Cell Isoimmunized Pregnancies*", Textbook of Perinatal Medicine; Asim Kurjak et al., Vol 2, 1ªed., cap 99:1073-1078, 1998.

Norte Cláudia et al., "*Incidência de Aloimunização nos doentes do Serviço de Imunohemoterapia do Centro Hospital do Baixo Alentejo*", ABO Revista de Medicina Transfusional, nº 32:39, 2007.

P-

Pereira JC., Couceiro AB. ,Cunha EM., Machado AI., Tamagnini., Martins NP., Ribeiro ML.“ *Prenatal determination of the fetal RhD blood group by multiplex PCR: a 7 year Portuguese experience*”, Prenatal Diagnosis, 27:633-637, 2007

R-

Quivy, Raymond;Champenhoudt,LucVan “Manual de investigação em ciências sociais”;Gradiva, 1998

Ramasethu J *et al.*, “*Alloimmune Hemolytic Disease of the Newborn*”, William Hematology, Enert Beutler *et al* 6ª ed, cap 58:665-672, 2001.

Ramoa Paulo, “*Antigénio RH D: Nomeclatura Reagentes e Técnicas de Grupagem*” (Orhto Clinical Diagnostics), AB0 Reviste de Medicina Transfusional, nº32:13-17, 2007.

Remington *et al.*,” *Developmental Immunology and Role of Host defences in Susceptibility to Infection*,” Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6ªed., cap 4:140-141, 2006

Robson SC *et al.*, “*Anti-D immunoglobulin in RhD prophlaxis*”, An international Journal of Obstetrics and Ginecology, 105(2):129-134, 2005.

Roman AS *et al.*, “ *Complicações do final de gravidez*” – “Obtetrícia e ginecologia-Diagnóstico e tratamento”, Alan H.DeChernet *et al.*, 9ª ed., cap. 15: 233-245, 2005.

Roitt IM *et al.*, “*Proflhylaxis* “- Essential immunology, 10ªed., cap. 14:281, 2001

Rouillac-Le Sciellour C, SérazinV, Brossard Y, Oudin O, Le Van Kim C, Colin Y, Guidicelli Y, Menu M, Cartron JP “*Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma use of a developed free DNA fetal Kit RhD1*”,Transfusion Clinique et Biologique 14: 572-577, 2007

S-

Silva, Ferdinando de Paula, “*A abordagem Clínica e Hemoterápica na doença Hemolítica do recém-nascido*”, Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto, 2011.

Singleton BK *"The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh-D negative blood group phenotype"*, Blood 95:12-18,2000.

Schott CE *et al.*, *"Noninvasive prenatal diagnosis and determination of fetal Rh status"* Seminars in Fetal e Neonatal Medicine 13:63-68,2008.

Scott ML, *"Monoclonal anti_D for immunoprophylaxis"*, Vox Sanguinis, 81(4):213-218,2001

T-

Tonn T, *"Sensitive Determination of the RhD Genotype in Mixed Samples using Fluorescence- Based in Polymerase Chain Reaction"*, Vox Sanguinis 72:177-181, 1997

U-

Urbaniak SJ *"The scientific basis of antenatal prophylaxis"*BJ of Obstet and Gynecol, 105(18):11-18-1998

Urbaniak *et al* *"RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn"*, Blood Reviews, 14:4-61, 2000

V-

Valdês MEA *"Citopenias secundarias a aloimmunización materna"*, Revista Cubana Hematol Inmunol Med Transf; 22(3), 2006.

Van der Scoot CE *et al.*, *"Non invasive antenatal RHD typing, transfusion "* Clinique et Biologie, 13:1-2, 53-57, 2006

Vicent LF., Pinto, G., Serrano, F., Soares, C., Alegria, AM., *"Profilaxia da isoimunização RhD: uma proposta de protocolo"* Acta Médica Portuguesa; 16:225-260, 2003.

Viveira, Susana Andreia Ferreira." *O subprograma Oportunidade I na área Temática das Expressões"*, Universidade dos Açores; Ponta Delgada, 2010.

W-

Waldron PE e Cashore W.J *"Hemolytic disease of fetus and newborn"*, Neonatal Hematology, Pedro Alarcón and Eric Wener, cap 6:91-131, 2005

Anexos

Anexo I Tabela com a descrição das variáveis em estudo

Variáveis	Tipo	Valor
Idade	Quantitativa, Escala	Em anos completos
Ano	Quantitativa, Escala	Anos em estudo
Nº de gestações	Qualitativa, Nominal, Dicotómica	1 Primípara 2 Multípara
Nº de abortos	Quantitativa, Ordinal	0 Não teve aborto 1 Um ou mais do que um aborto
Grupo Sanguíneo Sistema AB0	Qualitativa, Nominal	1 A 2 B 3 AB 4 0
Grupo Sanguíneo Sistema Rh/(D)	Qualitativa, Nominal, Dicotómica	1 Positivo 2 Negativo
Complicações	Qualitativa, Nominal, Dicotómica	1 Sim 2 Não
Escolaridade	Quantitativa, Ordinal	1 Não sabe ler, nem escrever 2 Sabe ler ou escrever, sem qualquer grau 3 Não completou o ensino básico 4 Ensino Básico (1º ciclo) 5 Ensino Secundário 6 Curso Profissional 7 Ensino Superior 8 Outro 9 Não sabe/ não responde
Estado civil	Qualitativa, Nominal	1 Solteira 2 Casada/União de facto 3 Divorciada/ Separada 4 Viúva 5 Não sabe/ não responde
Local de residência Concelho	Qualitativa, Nominal	1 Ponta Delgada 2 Ribeira Grande 3 Lagoa 4 Vila Franca do Campo 5 Nordeste 6 Povoação 7 Vila do Porto 8 Não sabe/ não responde
Local de	Qualitativa	1,01 Ajuda da Bretanha

residência por freguesia	va, Nominal	
		1,02 Arrifes
		1,03 Candelária
		1,04 Vila das Capelas
		1,05 Covoada
		1,06 Fajã de Baixo
		1,07 Fajã de Cima
		1,08 Fenaís da Luz
		1,09 Feteiras
		1,1 Ginetes
		1,11 Livramento
		1,12 Mosteiros
		1,13 Pilar da Bretanha
		1,14 Relva
		1,15 Remédios
		1,16 Santa Bárbara
		1,17 Santa Clara
		1,18 Santo António
		1,19 São José
		1,2 São Pedro
		1,21 São Roque
		1,22 São Sebastião
		1,23 São Vicente
		1,24 Sete Cidades
		2,01 Calheta
		2,02 Conceição Ribeira Grande
		2,03 Fenaís da Ajuda
		2,04 Lomba da Maia
		2,05 Lomba de São Pedro
		2,06 Maia
		2,07 Matriz
		2,08 Pico da Pedra
		2,09 Rabo de Peixe
		2,1 Porto Formoso
		2,11 Ribeira Seca
		2,12 Ribeirinha
		2,13 Santa Bárbara
		2,14 São Brás
		3,01 Vila Água de Pau
		3,02 Cabouco
		3,03 Rosário
		3,04 Ribeira Chã
		3,05 Santa Cruz
		4,01 Água de Pau
		4,02 Ponta Garça
		4,03 Ribeira das Tainhas
		4,04 Ribeira Seca
		4,05 São Miguel
		4,06 São Pedro
		5,01 Achada

		5,02	Achadinha
		5,03	Algarvia
		5,04	Lomba da Fazenda
		5,05	Nordeste
		5,06	Salga
		5,07	Santana
		5,08	Santo António Nordestino
		5,09	São Pedro Nordestino
		6,01	Água Retorta
		6,02	Faial da Terra
		6,03	Furnas
		6,04	Remédios
		6,05	Povoação
		6,06	Ribeira Quente
		7,01	Almagreira
		7,02	Santa Bárbara
		7,03	Santo Espirito
		7,04	São Pedro
		7,05	Vila do Porto
Habitação	Qualitativa, Nominal	1	Habitação própria
		2	Habitação arrendada
		3	Habitação social
		4	Habitação de familiares
		5	Não sabe/ não responde
Com quem vivia	Qualitativa, Nominal	1	Sozinha
		2	Marido/Esposa/companheiro(a)
		3	Filha
		4	Filho
		5	Irmão
		6	Irmã
		7	Neto/a(s)
		8	Ajudante familiar/auxiliar (renumerado)
		9	Outro(a)/s
		10	Não sabe/ não responde
Número de agregado familiar por habitação	Quantitativa, Escala		
Tipo Profissão	Qualitativa, Nominal	1	Doméstica
		2	Profissão não qualificada
		3	Reformada
		4	Quadros da administração pública
		5	Profissão intelectual e científica
		6	Técnica profissional, de nível intermédio
		7	Administrativa
		8	Prestação de serviços e vendas
		9	Agricultores e trabalhadores qualificados da agricultura e pesca
		10	Estudante

		11 Sem profissão
		12 Não sabe/ não responde
Continua a laborar	Qualitativa, Nominal, Dicotómica	1 Sim 2 Não 3 Não sabe/ não responde
Fonte de rendimento	Qualitativa, Nominal	1 Trabalho 2 Pré-reforma 3 Reforma de invalidez 4 Reforma por idade 5 Subsídio de desemprego 6 Outros benefícios de apoio social 7 Pensão de viuvez 8 Não tem qualquer apoio financeiro 9 Rendimento de inserção social 10 Rendimento proveniente de um membro do agregado familiar 11 Não sabe/ não responde
De onde provinha o rendimento	Qualitativa, Nominal	1 Conta própria 2 Conta de outrem 3 Individual/ (recibo verde) 4 Não sabe/ não responde
Quanto o rendimento	Qualitativa, Nominal	1 Inferior a 1 ordenado mínimo 2 1 ordenado mínimo 3 Entre 1 ordenado mínimo e 2 ordenados mínimos 4 2 ordenados mínimos 5 Entre 2 ordenados mínimos e 3 ordenados mínimos 6 3 ordenados mínimos 7 Superior a 3 ordenados mínimos 8 Não sabe/ não responde
Seguimento durante a gravidez	Qualitativa, Nominal, Dicotómica	1 Sim 2 Não 3 Não sabe/ não responde
Análises	Qualitativa, Nominal, Dicotómica	1 Sim 2 Não 3 Não sabe/não responde
Amniocentese	Qualitativa, Nominal, Dicotómica	1 Sim 2 Não 3 Não sabe/não responde

Anexo II Entrevista

Entrevistadora: Alexandra Moniz Freire Machado

Entrevistado(ID):

Data da entrevista: / /

Leitura do consentimento: aprovado

Parte 1

CARATERISTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS

Após ter dado o seu consentimento informado, podemos avançar para a questões propriamente ditas. São apenas perguntas rápidas, levará cerca de 3 minutos. As perguntas que lhe vou fazer referem-se ao tempo em que esteve grávida

1. A sua data de nascimento _ _ / _ _ / _ _ _ _

2. Que idade tinha quando estava grávida _ _ (anos).

3. Qual era o seu estado civil quando esteve grávida?

i. Solteira	☐ 1
ii. Casado(a)/União de facto	☐ 2
iii. Divorciado(a)/Separado(a)	☐ 3
iv. Viúvo(a)	☐ 4
v. Não sabe/não responde	☐ 5

4. Qual era o concelho onde morava?

a. Ponta Delgada	☐ 1
b. Ribeira Grande	☐ 2
c. Lagoa	☐ 3
d. Vila Franca do Campo	☐ 4
e. Nordeste	☐ 5
f. Povoação	☐ 6
g. Vila do Porto	☐ 7
h. Não sabe/não responde	☐ 8

5. Em que freguesia estava a morar?

Ponta Delgada

i.	Ajuda da Bretanha	☐ 1
ii.	Arrifes	☐ 2
iii.	Candelária	☐ 3
iv.	Vila das Capelas	☐ 4
v.	Covoadá	☐ 5
vi.	Fajã de Baixo	☐ 6
vii.	Fajã de Cima	☐ 7
viii.	Fenais da Luz	☐ 8
ix.	Feteiras	☐ 9
x.	Ginetes	☐ 10
xi.	Livramento	☐ 11
xii.	Mosteiros	☐ 12
xiii.	Pilar da Bretanha	☐ 13
xiv.	Relva	☐ 14
xv.	Remédios	☐ 15
xvi.	Santa Bárbara	☐ 16
xvii.	Santa Clara - Ponta Delgada	☐ 17
xviii.	Santo António	☐ 18
xix.	São José - Ponta Delgada	☐ 19
xx.	São Pedro - Ponta Delgada	☐ 20
xxi.	São Roque	☐ 21
xxii.	São Sebastião - Ponta Delgada	☐ 22
xxiii.	São Vicente Ferreira	☐ 23
xxiv.	Sete Cidades	☐ 24
xxv.	Não sabe/não responde	☐ 25

Ribeira Grande

i.	Calhetas	☐ 1
ii.	Conceição - Ribeira Grande	☐ 2
iii.	Fenais da Ajuda	☐ 3
iv.	Lomba da Maia	☐ 4
v.	Lomba de São Pedro	☐ 5

vi.	Maia	☐ 6
vii.	Matriz - Ribeira Grande	☐ 7
viii.	Pico da Pedra	☐ 8
ix.	Vila de Rabo de Peixe	☐ 9
x.	Porto Formoso	☐ 10
xi.	Ribeira Seca	☐ 11
xii.	Ribeirinha	☐ 12
xiii.	Santa Bárbara	☐ 13
xiv.	São Brás	☐ 14
xv.	Não sabe/não responde	☐ 15

Lagoa

xvi.	Vila de Água de Pau	☐ 1
xvii.	Cabouco	☐ 2
xviii.	Rosário	☐ 3
xix.	Ribeira Chã	☐ 4
xx.	Santa Cruz	☐ 5
xxi.	Não sabe/não responde	☐ 6

Vila Franca do Campo

i.	Água de Alto	☐ 1
ii.	Ponta Garça	☐ 2
iii.	Ribeira das Tainhas	☐ 3
iv.	Ribeira Seca	☐ 4
v.	São Miguel - Vila Franca do Campo	☐ 5
vi.	São Pedro - Vila Franca do Campo	☐ 6
vii.	Não sabe/não responde	☐ 7

Nordeste

i.	Achada	☐ 1
ii.	Achadinha	☐ 2
iii.	Algarvia	☐ 3

iv.	Lomba da Fazenda	☐ 4
v.	Nordeste	☐ 5
vi.	Salga	☐ 6
vii.	Santana	☐ 7
viii.	Santo António de Nordestinho	☐ 8
ix.	São Pedro de Nordestinho	☐ 9
x.	Não sabe/não responde	☐ 10

Povoação

i.	Água Retorta	☐ 1
ii.	Faial da Terra	☐ 2
iii.	Furnas	☐ 3
iv.	Remédios	☐ 4
v.	Povoação	☐ 5
vi.	Ribeira Quente	☐ 6
vii.	Não sabe/não responde	☐ 7

Vila do Porto

i.	Almagreira	☐ 1
ii.	Santa Bárbara	☐ 2
iii.	Santo Espírito	☐ 3
iv.	São Pedro	☐ 4
v.	Vila do Porto	☐ 5
vi.	Não sabe/não responde	☐ 6

6. Possuía

i.	Habitação própria	☐ 1
ii.	Habitação arrendada	☐ 2
iii.	Habitação de social	☐ 3
iv.	Habitação de familiares	☐ 4
v.	Não sabe/não responde	☐ 5

7. Com quem vivia?

vi.	Sozinha	☐ 1
vii.	Marido/Esposa/companheiro(a)	☐ 2
viii.	Filha	☐ 3
ix.	Filho	☐ 4
x.	Irmão	☐ 5
xi.	Irmã	☐ 6
xii.	Neto/a(s)	☐ 7
xiii.	Ajudante familiar/auxiliar (renumerado)	☐ 8
xiv.	Outro(a)/s	☐ 9
xv.	Não sabe/não responde	☐ 10

8. Quantas pessoas partilhavam a habitação consigo? _ _

9. Qual o grau de ensino mais elevado que possuía quando esteve grávida?

i.	Não sabe ler, nem escrever	☐ 1
ii.	Sabe ler ou escrever, sem qualquer grau académico	☐ 2
iii.	Não completou o ensino básico	☐ 3
iv.	Ensino básico (1º ciclo)	☐ 4
v.	Ensino secundário	☐ 5
vi.	Curso profissional	☐ 6
vii.	Ensino Superior	☐ 7
viii.	Outro	☐ 8
ix.	Não sabe/não responde	☐ 9

10. Qual era a sua profissão?

i.	Doméstica	☐ 1
ii.	Profissão não qualificada	☐ 2
iii.	Reformada	☐ 3
iv.	Quadro da administração pública	☐ 4
v.	Profissão intelectual e científica	☐ 5
vi.	Técnica profissional, de nível intermédio	☐ 6
vii.	Administrativa	☐ 7
viii.	Prestação de serviços e vendas	☐ 8
ix.	Agricultora e trabalhadora qualificada da agricultura e da pesca	☐ 9

x. Estudante	☐ 10
xi. Sem profissão	☐ 11
xii. Não sabe/não responde	☐ 12

11. Continua a trabalhar?

i. Sim	☐ 1
ii. Não	☐ 2
iii. Não sabe/não responde	☐ 3

12. Qual era sua fonte de rendimento?

i. Trabalho	☐ 1
ii. Pré-reforma	☐ 2
iii. Reforma de invalidez	☐ 3
iv. Reforma por idade	☐ 4
v. Subsídio de desemprego	☐ 5
vi. Outros benefícios de apoio social	☐ 6
vii. Pensão de viuvez	☐ 7
viii. Não tem qualquer apoio financeiro	☐ 8
ix. Rendimento de inserção social	☐ 9
x. Rendimento proveniente de um membro do agregado familiar	☐ 10
xi. Não sabe/não responde	☐ 11

13. De onde provinha o seu ordenado? (caso a resposta seja sim na pergunta 11)

i. Conta própria	☐ 1
ii. Conta de outrem	☐ 2
iii. Individual/ (recibo verde)	☐ 3
iv. Não sabe/não responde	☐ 4

14. Aproximadamente, de quanto era o seu rendimento?

i. Inferior a 1 ordenado mínimo	☐ 1
ii. 1 ordenado mínimo	☐ 2

iii.	Entre 1 ordenado mínimo e 2 ordenados mínimos	☐ 3
iv.	2 ordenados mínimos	☐ 4
v.	Entre 2 ordenados mínimos e 3 ordenados mínimos	☐ 5
vi.	3 ordenados mínimos	☐ 6
vii.	Superior a 3 ordenados mínimos	☐ 7
viii.	Não sabe/não responde	☐ 8

Parte 2

CARATERISTICAS DA GESTAÇÃO DAS GESTANTES

15. Foi às consultas de seguimento durante a sua gravidez?

i. Sim	☐ 1
ii. Não	☐ 2
iii. Não sabe/não responde	☐ 3

16. Se sim, foi a consultas no ...

i. Hospital	☐ 1
ii. Centro de Saúde	☐ 2
iii. Particular	☐ 3
iv. Não sabe/não responde	☐ 4

17. Fez análises ao sangue durante a gravidez?

i. Sim	☐ 1
ii. Não	☐ 2
iii. Não sabe/não responde	☐ 3

18. Recorda-se nesta gravidez de ter feito uma amniocentese? (O exame em que o médico pica a sua barriga, para tirar um pouco de líquido amniótico, para ser analisado)

i. Sim	☐ 1
ii. Não	☐ 2
iii. Não sabe/não responde	☐ 3

Muito obrigada pela sua disponibilidade e colaboração, dou por terminada a entrevista.

Para o caso de querer colocar alguma questão, ou se quiser retirar o seu consentimento, pode contactar-me para o contacto telefónico - xxxxxxxx, ou no serviço de hematologia - xxxxxx. Se preferir, pode fazê-lo por correio eletrónico, enviando um mail para um dos seguintes endereços, [xxxxx](#) ou para o meu orientador [xxxxxx](#) .

Anexo III Consentimento Informado

Entrevistadora: Alexandra Moniz Freire Machado	
Entrevistado(ID):	Data da entrevista:
Leitura do consentimento: aprovado	
Hora do Inicio da entrevista:	Hora do fim da entrevista:

Pais: Portugal

Região: Açores/São Miguel

Modo de aplicação do questionário: Aplicado pela entrevistadora (entrevista telefónica)

Como preencher o questionário:

As perguntas que se seguem são preenchidas, segundo a resposta dada, pelo entrevistado, assinalado pela entrevistadora o quadro referente.

Bom dia/ boa tarde, o meu nome é Alexandra Machado, sou aluna de Mestrado da Universidade Lusófona da Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde.

Estou a elaborar a minha tese sobre, Prevalência da doença hemolítica perinatal e seus determinantes: variação com a posição socioeconómica Açores, São Miguel, em colaboração com o Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, mais propriamente o serviço de Hematologia.

Para tal preciso da sua ajuda. Será que me pode dispensar uns minutos da sua atenção para responder a algumas perguntas?

- a. Sim- passar para o consentimento informado.
- b. Não- Desculpe, e obrigada.

Muito obrigada. Antes de lhe fazer as perguntas, peço-lhe que preste atenção à declaração que lhe vou ler e que dê o seu consentimento. Se tiver alguma dúvida, não hesite em perguntar.

Consentimento Informado

O estudo que se segue é sobre a incompatibilidade entre o grupo sanguíneo da mãe e o do feto/bebé. Esta incompatibilidade pode resultar numa resposta imune da mãe, a que chamamos de Doença Hemolítica do recém-nascido.

AEsta doença poderá fazer com que o bebé fique com anemia (baixa hemoglobina) e adquira icterícia, pele amarelada.

Para evitar a grande maioria destes casos, a mãe, após o parto, leva uma injeção/vacina de prevenção.

Pretende-se que este estudo seja um contributo importante para compreender se existe relação entre as condições socioeconómicas da mãe e a doença, em São Miguel.

Riscos e benefícios de participar neste estudo

Neste tipo de estudo não existe qualquer tipo de risco, apenas deve responder às questões colocadas nesta entrevista.

Confidencialidade/Anonimato

Os dados obtidos neste estudo serão tratados de forma anónima e confidencial. As informações obtidas pela entrevista serão única e exclusivamente para fins estatísticos. Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E. Uma cópia deste documento ficará no Serviço de Hematologia do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.

Natureza voluntária do estudo

A sua aceitação e participação são livres, pelo que a poderá interromper a qualquer momento, sem restrições ou consequências

Anexo IV Aprovação do Comissão de Ética do Hospital Divino Espírito
Santo

CHES HDES

CHKS

Hospital Divino Espírito Santo

Presidente do C.A.

15/04/2014

67

HAS 1529

Dr. Pedro Mesquita
e da 6 4/14
23/03/2014
NS 03

O Conselho de Administração do H.D.E.S. reunido em 12/3/14, apreciou este assunto, tendo deliberado:	
☒ Aprovar/Autorizar	☐ Dar parecer favorável
☐ Tomar conhecimento	☐ Solicitar Informação
Outro:	
Enviar a: <u>Secretaria de Saúde</u>	

Exmo. Sr.

Presidente do Conselho de Administração

HDES

Dr. Fernando Mesquita

absoluta de ofício e
emissão de investigação

Ponta Delgada, 14 de Abril de 2014

ASSUNTO: Apreciação do Projeto de Investigação "Prevalência da Doença Hemolítica Perinatal e seus Determinantes: Variação com a Posição Sócio Económica Açores, São Miguel"

Relativamente ao assunto em epígrafe do qual é Investigadora Principal a discente Alexandra Freire Moniz Machado (aluna do mestrado em Gestão de Unidades de Saúde da Universidade Lusófona) cumpre informar V. Exc.ª que a Comissão de Ética para a Saúde, reunida a 10 de Abril do corrente ano, deliberou por unanimidade emitir parecer favorável à sua efetivação no HDES.

Com os melhores Cumprimentos,

cl

O Presidente da Comissão de Ética para a Saúde

M

Dr. Dionísio Faria e Maia

Anexo V Aprovação da Directora do Serviço de Sangue do Hospital
Divino Espírito Santo

Exmo. Senhor
Presidente da Comissão de Ética
Hospital do Divino Espírito Santo
de Ponta Delgada EPE
Rua Grotinha
9500-370 Ponta Delgada

Assunto: Autorização para realização do estudo «Prevalência da Doença Hemolítica Perinatal e seus determinantes: variação com a posição económica Açores, S. Miguel»

Exmo. Senhor Presidente,

Na qualidade de Directora do Serviço de Hematologia, venho por este meio informar V. Exa. de que autorizo a realização do estudo «Prevalência da Doença Hemolítica Perinatal e seus determinantes: variação com a posição económica Açores, S. Miguel» neste Serviço. Trata-se de um estudo no âmbito da dissertação de mestrado de Gestão de Unidades de Saúde da Universidade Lusófona.

Com os melhores cumprimentos,

Ponta Delgada ,06 de Fevereiro 2014

A Directora de Serviço


Dra. Cristina Fraga
Directora de Serviço
Serviço de Hematologia

Anexo VI Dados estatístico de estudo com medidas de frequência e dispersão de todas as variáveis

Medidas de Frequência e Dispersão

		Ano	Idade	Estado Civil	Concelho de freguesia	Concelho	Tipo de Habitação	Com quem vivia	Nº de Agregado familiar	Grau de Literacia	Tipo de Profissão	Continua a laborar	Fonte de rendimento	De onde provinha o ordenado	Valor de rendimento	Seguimento de Consultas	Local de Consultas	Fez análises	Fez amniocentese	Gestações	Abortos	ABO	RhD
N	Valido	118	118	118	118	118	118	118	118	118	118	118	118	67	118	118	118	118	118	118	118	118	118
	Em falta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Média		2007,73	29,08	1,96	2,16	2,09	2,63	3,95	3,41	4,69	3,44	1,54	4,69	1,97	2,65	1,00	1,00	1,19	2,45	1,55	0,26	2,19	1,91
Desvio Padrão		3,85	5,61	0,50	1,30	1,33	1,23	3,12	1,03	1,13	3,11	0,55	4,19	0,35	1,57	0,00	0,00	0,58	0,56	0,50	0,44	1,31	0,29
Variância		14,78	31,51	0,25	1,70	1,78	1,52	9,76	1,06	1,28	9,68	0,30	17,58	0,12	2,45	0,00	0,00	0,34	0,32	0,25	0,20	1,71	0,09
Assimetria		-0,110	-0,075	-0,095	1,440	1,389	-0,117	0,998	0,540	0,537	1,262	0,302	0,338	1,764	2,105	0,000	0,000	2,834	-0,379	-0,207	1,092	0,399	-2,834
Erro Padrão de Assimetria		0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,293	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223	0,223
Mínimo		2001	16	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Máximo		2014	42	3	6	6	4	9	6	8	12	3	11	4	8	1	1	3	3	2	1	4	2

Anexo VII Nº de casos entre ano e concelho

Nº de de casos entre ano e concelho

concelho	ano														Total
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Ponta Delgada	4	0	3	6	5	4	4	2	4	4	5	2	3	5	51
Ribeira Grande	1	2	2	5	3	2	1	2	4	4	3	2	3	1	35
Lagoa	0	1	1	0	3	1	0	3	1	1	2	1	0	1	15
Vila Franca do Campo	2	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	2	0	0	9
Nordeste	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Povoação	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	5
Total	7	5	7	11	12	7	5	7	10	12	14	7	7	7	118

Anexo VIII N° de casos entre ano e freguesia

Nº de Casos entre ano e freguesia																
Ano																Total
Freguesia	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014		
Ajuda da Bretanha	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Arrifes	1	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0	6	
Vila das Capelas	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
Covoadá	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	4	
Fajã de Baixo	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	1	0	2	7	
Fajã de Cima	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
Fenais da Luz	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Feteiras	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Ginetes	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
Livramento	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	2	0	0	0	6	
Pilar da Bretanha	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	
Relva	2	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	
Remédios	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
Santa Clara	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	
São José	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	4	
São Pedro	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	4	
São Roque	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
São Vicente	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Matriz	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	4	
Rabo de Peixe	0	1	1	4	2	2	0	0	3	2	2	1	2	1	21	
Porto Formoso	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	
Ribeira Seca	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	5	
Ribeirinha	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
Santa Bárbara	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
Vila Água de Pau	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	
Cabouco	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	4	
Rosário	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	
Santa Cruz	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	5	
Ponta Garça	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
São Miguel	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	4	
São Pedro	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	
Lomba da Fazenda	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
Nordeste	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	
Furnas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	
Povoação	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	
Total	7	5	7	11	12	7	5	7	10	12	14	7	7	7	118	

Anexo IX N° de casos por freguesia

FREGUESIA	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
AJUDA DA BRETANHA	1	0,8%
ARRIFES	6	5,1%
VILA DAS CAPELAS	2	1,7%
COVOADA	4	3,4%
FAJÃ DE BAIXO	7	5,9%
FAJÃ DE CIMA	1	0,8%
FENAIIS DA LUZ	1	0,8%
FETEIRAS	1	0,8%
GINETES	2	1,7%
LIVRAMENTO	6	5,1%
PILAR DA BRETANHA	2	1,7%
RELVA	5	4,2%
REMÉDIOS	1	0,8%
SANTA CLARA	3	2,5%
SÃO JOSÉ	4	3,4%
SÃO PEDRO	4	3,4%
SÃO ROQUE	1	0,8%
SÃO VICENTE	1	0,8%
MATRIZ	4	3,4%
RABO DE PEIXE	21	17,8%
PORTO FORMOSO	2	1,7%
RIBEIRA SECA	5	4,2%
RIBEIRINHA	1	0,8%
SANTA BÁRBARA	1	0,8%
VILA DE ÁGUA DE PAU	3	2,5%
CABOUÇO	4	3,4%
ROSÁRIO	4	3,4%
SANTA CRUZ	5	4,2%
PONTA GARÇA	2	1,7%
SÃO MIGUEL- VFC	4	3,4%
SÃO PEDRO-VFC	2	1,7%
LOMBA DA FAZENDA	1	0,8%
NORDESTE	2	1,7%
FURNAS	2	1,7%
POVOAÇÃO	3	2,5%

Anexo X Nº de casos por idade das gestantes

IDADE	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
16	1	0,8%
17	2	1,7%
18	1	0,8%
19	3	2,5%
20	1	0,8%
21	4	3,4%
22	3	2,5%
23	8	6,8%
24	3	2,5%
25	4	3,4%
26	8	6,8%
27	6	5,1%
28	5	4,2%
29	8	6,8%
30	5	4,2%
31	15	12,7%
32	12	10,2%
33	8	6,8%
34	5	4,2%
35	5	4,2%
36	2	1,7%
37	1	0,8%
38	2	1,7%
40	2	1,7%
41	2	1,7%
42	2	1,7%

Anexo XI N° de casos por ano e idade

Idade	Ano														Total
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
17	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
18	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
19	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
20	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
21	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	4
22	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
23	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	8
24	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	3
25	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	4
26	1	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8
27	0	0	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	6
28	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	5
29	1	0	0	2	0	1	0	0	0	1	2	0	1	0	8
30	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	5
31	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	15
32	0	1	2	1	0	0	0	0	1	1	3	1	1	1	12
33	0	0	0	2	0	0	0	0	2	1	0	1	1	1	8
34	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1	0	5
35	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	5
36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
38	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
40	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
41	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
42	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
Total	7	5	7	11	12	7	5	7	10	12	14	7	7	7	118

Anexo XII Nº de casos gestantes pela sua profissão

TIPO DE PROFISSÃO	FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)
ADMINISTRATIVA	2	1,7%
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS E VENDAS	2	1,7%
SEM PROFISSÃO	4	3,4%
QUADROS DA ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA	7	5,9%
PROFISSÃO INTELLECTUAL E CIENTÍFICA	8	6,8%
ESTUDANTE	8	6,8%
TÉCNICA PROFISSIONAL DE NÍVEL INTERMÉDIO	11	9,3%
PROFISSÃO NÃO QUALIFICADA	31	26,3%
DOMÉSTICA	44	37,3%
NÃO SABE/NÃO RESPONDE	1	0,8%

Anexo XIII Densidade populacional por local de residência nos
concelhos

Local de residência (à data dos Censos 2011)		Densidade populacional (N.º/ km²) por Local de residência (à data dos Censos 2011) e Sexo; Decenal		
		Período de referência dos dados		
		2011		
		Sexo		
		HM	H	M
		N.º/ km²	N.º/ km²	N.º/ km²
Portugal	PT	114,5	54,7	59,8
Região Autónoma dos Açores	2	106,3	52,3	53,9
Lagoa (R.A.A.)	4201	316,8	157,2	159,6
Nordeste	4202	48,7	24,1	24,6
Ponta Delgada	4203	295,3	143,9	151,5
Povoação	4204	59,5	29,1	30,4
Ribeira Grande	4205	178,3	89,8	88,4
Rabo de Peixe	420508	522,8	269,9	252,9
Vila Franca do Campo	4206	144	71,6	72,4

Densidade populacional (N.º/ km²) por Local de residência (à data dos Censos 2011) e Sexo; Decenal - INE, Recenseamento da População e Habitação

Última atualização destes dados: 16 de fevereiro de 2013