

## **19. DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL**

---

A doença hemolítica perinatal (DHPN), também chamada de eritroblastose fetal, caracteriza-se como afecção generalizada que se acompanha de anemia, destruição das hemácias e presença de suas formas jovens ou imaturas na circulação periférica fetal (eritroblastos), com atividade persistente e anômala de focos extramedulares de hematopoese.

Em 1931, Diamond et al., através de observações pessoais, concluíram que a eritroblastose fetal estava associada com edema fetal, hiperbilirrubinemia e anemia neonatal. Darrow, 1938, propôs que a gênese dessas alterações se devia à passagem de anticorpos maternos, através da placenta, que teriam a capacidade de interagir com os eritrócitos fetais, destruindo-os. Tratava-se portando da primeira afirmativa acerca da etiologia aloimune da DHPN.

Com o passar do tempo, muitos antígenos eritrocitários têm sido descritos, mas somente alguns têm importância clínica relevante. Cerca de 98% dos casos de DHPN são causados por incompatibilidade ABO ou Rh, cabendo apenas 2% aos outros antígenos de membrana eritrocitária.

Muito embora não seja objetivo principal deste capítulo, devemos sinalar que o melhor cuidado que podemos dispensar às gestantes potencialmente candidatas a exibirem conceitos com DHPN é evitando o seu aparecimento através da eficiente profilaxia pela administração de imunoglobulina anti-Rh na 29ª semana de gestação, no pós-parto e após procedimentos invasivos.

Na década de 80 ocorreram marcantes avanços na propedêutica e terapêutica da DHPN, decorrentes principalmente da grande sofisticação da aparelhagem ultra-sonográfica.

O acesso à circulação fetal, com possibilidade de coleta de amostra de sangue fetal (cordocentese), mudou de maneira decisiva tanto o enfoque propedêutico quanto terapêutico desta afecção.

Neste capítulo procuraremos expor os aspectos mais importantes referentes à conduta na DHPN, assim como nosso protocolo de acompanhamento fetal.

### Propedêutica na DHPN

Frente a uma gestante aloimmunizada, mister verificar a existência e o grau de comprometimento fetal. A presença de anticorpos (IgG) no soro materno, sempre precede ao aparecimento do comprometimento fetal.

A dosagem dos anticorpos maternos (Coombs indireto quantitativo) pode predizer quais são os fetos de risco para o desenvolvimento de severa anemia hemolítica, títulos maiores ou iguais a 1:64, geralmente se associam a graus severos de comprometimento fetal; ao revés, títulos menores ou iguais a 1:8, geralmente se correlacionam às formas leves da doença. O problema aumenta quando verificamos que nem sempre o Coombs indireto é eficaz na predição do grau de anemia do concepto, não sendo raro se encontrar testes apresentando baixos títulos com fetos gravemente anemiados e hidróticos. Nota-se tendência de se valorizar o pareamento dos títulos dos testes de Coombs, dando-se importância a aumentos súbitos, o que pode corresponder a fenômeno hemolítico fetal severo e agudo.

Para o assentamento do grau de anemia fetal, deveremos recorrer a testes invasivos - cordocentese, que têm suas indicações relacionadas na tabela 1.

INDICAÇÕES DE CORDOCENTESE NA DHPN	
<b>História</b>	natimorto e/ou neomorto afetado feto hidrótico gravemente afetado transfusão intra-uterina exsangüineotransfusão
<b>Soro materno</b>	coombs indireto > 1:8 aumento súbito nos títulos do Coombs aumento de alfa-fetoproteína
<b>Ultra-sonografia</b>	placentomegalia (espessura >4 cm) aumento da circunferência abdominal fetal polidramnia hidropisia fetal
<b>Doppler colorido</b>	velocidade de pico da artéria cerebral média na zona A de Mari (figura 1)

Tabela 1 - Principais indicações de Cordocentese na DHPN.

Em 1956, Bevis verificou que a concentração de bilirrubina no líquido amniótico, determinada através de espectrofotometria, em pacientes Rh negativo sensibilizadas, se correlacionava com a severidade do processo hemolítico fetal.

Desde 1961, baseado em trabalhos de Liley, o grau de anemia fetal vinha sendo avaliado de maneira indireta através da espectrofotometria do líquido amniótico ( $\Delta D_{450nm}$ ) obtido por amniocentese; e de acordo com a concentração de bilirrubina, norteava-se a conduta terapêutica.

Por ser medida indireta do grau de anemia fetal, a espectrofotometria do líquido amniótico não é fidedigna na avaliação do comprometimento fetal, principalmente no segundo trimestre, onde é maior a sua imprecisão.

Em 1983, Daffos et al., através de punção do cordão umbilical (veia umbilical), com agulha fina introduzida por via transabdominal e guiada pelo ultra-som (cordocentese), revolucionaram a propedêutica fetal. O que se fazia através da fetoscopia com grande complexidade e não pequena iatrogenia passou a ser feito pela cordocentese, em ambiente ambulatorial e reduzida morbidade materna e fetal.

Particularmente na DHPN, a cordocentese substituiu a amniocentese na avaliação do grau de anemia fetal, relegando-a a um segundo plano.

Com a amostra de sangue fetal, de maneira direta, podemos determinar o hematócrito fetal, concentração de hemoglobina, grupo sanguíneo e fator Rh, teste de coombs direto e contagem de reticulócitos.

Na feitura da cordocentese puncionamos a veia umbilical por ser mais calibrosa e de parede mais delgada quando comparada com a artéria, o que torna o procedimento mais fácil tecnicamente; e também porque a punção da veia umbilical está menos associada a bradicardia fetal e apresenta menor sangramento de cordão.

### **Ultra-sonografia**

A ultra-sonografia tem se mostrado extremamente importante no seguimento fetal na DHPN. Além de servir no monitoramento de procedimentos invasivos, o ultra-som pode nos orientar na identificação dos fetos mais gravemente atingidos pela anemia hemolítica, permitindo assim a avaliação do seu grau de comprometimento.

A presença de sinais sonográficos de descompensação fetal, vale dizer, hidropisia, representa grave anemia do concepto, com hematócrito inferior a 15% e hemoglobina inferior a 5g%.

Harman propôs classificação biofísica do feto na DHPN. Subdividiu a hidropisia fetal em leve, grave e terminal (tabela 2). Esta classificação além de indicar o grau de comprometimento fetal, tem grande valor prognóstico.

Na ausência de hidropisia fetal, ou seja, na fase compensada do comprometimento fetal, outros sinais sonográficos podem ser usados para o acompanhamento do concepto, principalmente quando valorizados em exames seriados.

O aumento da espessura placentária (placentomegalia, espessura > 4 cm), com perda de sua arquitetura e aumento de sua homogeneidade, parece ser os primeiros indicadores de doença.

A presença de polidramnia e o aumento da circunferência abdominal fetal, em tomadas seriadas, correspondem ao agravamento do processo hemolítico.

No momento, a ultra-sonografia, a dopplerfluxometria e a cordocentese utilizadas conjuntamente são métodos propedêuticos importantes para se acompanhar o concepto na DHPN (tabela 3).

<b>CLASSIFICAÇÃO BIOFÍSICA DO FETO NA DHPN</b>				
<b>ULTRA-SONOGRAFIA / CARDIOTOCOGRAFIA</b>				
<b>Classe</b>	<b>placentomegalia e/ou polidramnia anasarca</b>	<b>ascite e/ou derrame pericárdico</b>	<b>derrame pleural</b>	<b>PBF ≤ 4 &amp; CTG anormal *</b>
<b>Zero</b> (normal)	-	-	-	-
<b>1</b> (anêmico)	+	-	-	-
<b>2</b> (hidropisia leve)	+	+	-	-
<b>3</b> (hidropisia grave)	+	+	+	-
<b>4</b> (hidropisia terminal)	+	+	+	+

Tabela 2 - Classificação biofísica do feto na DHPN (adaptado de Harman, 1990).

\* Oscilação lisa/sinusóide e dip tardio; PBF - perfil biofísico fetal; CTG - cardiocotografia basal.

<b>CLASSIFICAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE VITABILIDADE FETAL NA DHPN E TERAPÊUTICA PROPOSTA</b>			
<b>Classe</b>	<b>Feto</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Tratamento</b>
<b>Zero</b>	normal	cordocentese	–
<b>1</b>	anêmico	cordocentese / US (polidramnia/placentomegalia)	TIV
<b>2</b>	hidrópico leve	US (ascite fetal)	TIV
<b>3</b>	hidrópico grave	US (ascite & derrame pleural)	TIV
<b>4</b>	hidrópico terminal	CTG ( lisa, sinusóide, Dip tardio)	TIV

Tabela 3 - Classificação das Condições de Vitabilidade Fetal na DHPN e Terapêutica Proposta (modificado de Harman, 1989). TIV - transfusão intra-vascular; US - ultra-som; CTG - cardiocografia.

### **Dopplerfluxometria Colorida**

Atualmente, a Dopplerfluxometria colorida tem se mostrado extremamente útil no acompanhamento fetal na DHPN, principalmente quando analisado em conjunto com o ultra-som.

Mari et al., através da análise do pico de velocidade de fluxo da artéria cerebral média (ACM), conseguiram mostrar o quanto o doppler-colorido foi valioso em diferenciar o feto anêmico do normal, e portanto útil para indicar a transfusão intra-uterina inicial (figura 1). Mostrou ainda a correlação negativa existente entre a velocimetria doppler da ACM e o hematócrito fetal.

Muitos pesquisadores permanecem investindo muitos esforços neste particular, visto que a determinação precisa do grau de anemia fetal através do doppler, reduziria substancialmente as indicações de cordocentese, que ficaria restrita apenas para quando houvesse necessidade de transfusão intra-uterina.

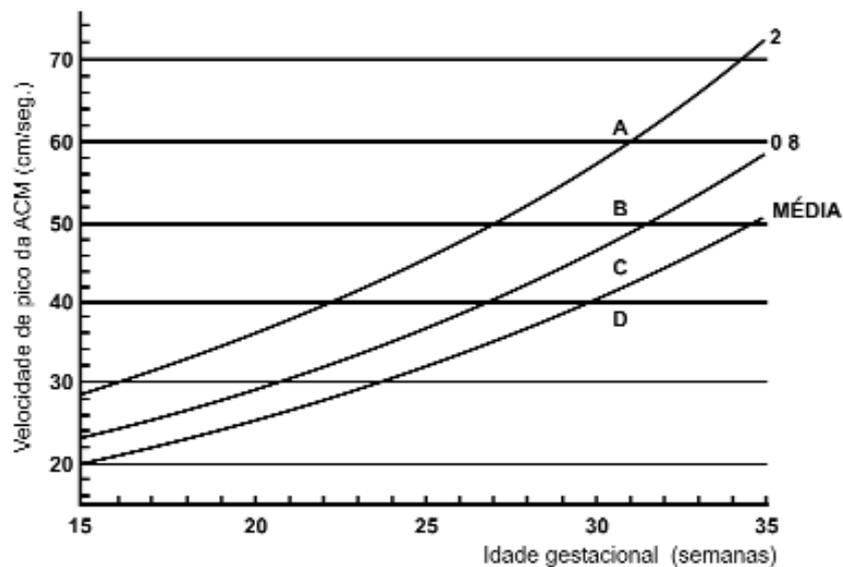


Figura 1 - Avaliação dopplerfluxométrica fetal na DHPN. Adaptado de Mari et al, 1995.  
ACM - Artéria Cerebral Média.

ZONAS
A = transfusão
B = repetir acm em 1 semana
C = repetir acm em 2 semanas
D = repetir acm em 3 semanas

### Cardiotocografia Basal e Perfil Biofísico Fetal

A cardiotocografia basal (CTG) e o perfil biofísico fetal (PBF), importantes métodos de avaliação do bem-estar fetal na gestação de alto-risco, na DHPN não tem se mostrado de grande valia. Esta afirmação prende-se ao fato de que eles só se alteram em fetos já gravemente anemiados, hidróticos, onde medidas terapêuticas, i.e. transfusão intravascular intra-uterina (TIV) e/ou interrupção da gestação, já não seriam eficazes na redução da morbiletalidade perinatal, exames portanto, que só se alteram muito tardiamente.

Em muitas ocasiões, podemos encontrar fetos com traçados cardiotocográficos do tipo reativo, já estando porém gravemente acometido pela DHPN, portanto com sua hígidez já comprometida.

### Terapêutica Fetal na DHPN

Em 1963, Liley descreveu a primeira transfusão intra-uterina intraperitoneal (TIP) bem sucedida, sendo utilizada nas décadas de 70 e 80 como procedimento de escolha no tratamento de fetos anemiados, na DHPN).

As hemácias injetadas na cavidade peritoneal são absorvidas principalmente pelos vasos linfáticos subdiafragmáticos, que drenam para o ducto linfático direito e finalmente ganham a circulação fetal.

Trata-se de via não isenta de morbidade, visto que além dos riscos da própria punção, a TIP pode determinar complicações intraperitoneais tanto irritativas quanto mecânicas (compressivas).

A absorção das hemácias transfundidas, além de se fazer de forma parcial, é muito lenta (cerca de 8 a 12 dias), e a validade da TIP em fetos moribundos, i.e. gravemente anemiados, hidróticos, é seriamente questionada, visto seus poucos resultados.

A diminuição ou abolição dos movimentos respiratórios fetais (MRF) em conceptos moribundos é um dos principais mecanismos aventados para se explicar os pobres resultados desses fetos submetidos a TIP, visto ser o MRF fundamental para o processo de absorção das hemácias transfundidas.

A **cordocentese** revolucionou o enfoque terapêutico na DHPN. O acesso direto à circulação fetal possibilitou a transfusão intravascular intra-uterina (TIV), método aceito como o mais preciso e fisiológico no tratamento de fetos anemiados na DHPN, tornando obsoleta a via intraperitoneal (TIP).

A TIV é preferencialmente feita pela veia umbilical, por cordocentese, muito embora haja quem realiza a transfusão no segmento intra-hepático deste vaso, no interior do abdome fetal.

Para a indicação da TIV, utilizamos critérios sonográficos e hematimétricos, sendo estes obtidos através da análise direta de amostra de sangue fetal obtida por cordocentese (tabela 4).

INDICAÇÕES PARA TIV NA DHPN
<b>Hematócrito fetal &lt; 30%</b>
<b>Hemoglobina fetal &lt; 10g%</b>
<b>Sinais sonográficos de pré-hidropisia:</b>
placentomegalia
polidramnia
<b>Sinais sonográficos de hidropisia:</b>
ascite
derrames (pleural / pericárdico)
anasarca

Tabela 4 - Indicações para transfusão intravascular intra-uterina na DHPN.

Não é nosso propósito aqui discutir minúcias da técnica de TIV, mas apenas comentar alguns aspectos.

A quantidade de sangue a ser transfundida é, a grosso modo, indicada pelo hematócrito fetal inicial, hematócrito do sangue transfundido (geralmente papa de hemácias a 80%) e idade gestacional. Na prática, após a transfusão de 2/3 do volume de sangue calculado, determinamos novamente o hematócrito ou a hemoglobina fetal, para ver se existe a necessidade de transfusão do 1/3 restante. Procuramos sempre que possível, atingir um hematócrito fetal final pós-transfusional de 45%.

Em determinadas situações, preferimos curarizar o concepto, para imobilizá-lo, antes de iniciarmos a TIV. A sedação materna não é suficiente para abolir a movimentação fetal, e pode portanto ser dispensada.

Para determinarmos o intervalo entre as transfusões utilizamos a regra simples de que o hematócrito do feto cai cerca de 1% ao dia após a TIV. No intervalo entre as transfusões o concepto é monitorizado principalmente pela dopplerfluxometria da artéria cerebral média, ultra-sonografia e cardiotocografia, com o objetivo de surpreender seu possível agravamento, o qual indicaria a TIV antes do prazo anteriormente planejado.

*Berkowitz et al.*, referem ter sido a TIV exitosa em 87% das vezes, e 76% dos conceptos nasceram vivos e superaram o período neonatal. Muitos autores têm preferido a exsangüi-neotransfusão à transfusão, principalmente nos casos de hidropisia fetal, onde qualquer sobrecarga de volume imposta a um coração já insuficiente deve ser evitada.

*Granum et al.*, através da exsangüineotransusão, reverteram completamente a hidropisia fetal em 81% dos casos graves de aloimunização, com sobrevida de 80% dos hidróticos e 81% no grupo total. Utilizam curare intravascular (brometo de pancurônio) e terbutalina subcutânea. Os fetos hidróticos ao início do tratamento possuíam hematócrito menor que 15%.

Muito embora a TIV pareça ser técnica exitosa mesmo em casos graves de eritroblastose fetal, quanto mais precoce for instituído o tratamento, evitando-se assim o aparecimento de hidropisia fetal, melhores serão os resultados, não apenas elevando a taxa de sobrevida dos conceptos, como também reduzindo a morbidade e a mortalidade neonatal.

Via de regra, o parto deverá se dar pela operação cesariana, indicada consoante o grau de anemia fetal, a resposta terapêutica e a idade gestacional (figura 2).

A DHPN fascina o perinatologista atuante, pelo domínio que ele exerce na propedêutica e na terapêutica. Dentre as causas de alto-risco fetal, é afecção que possibilita terapêutica fetal intra-uterina, com resultados encorajadores.

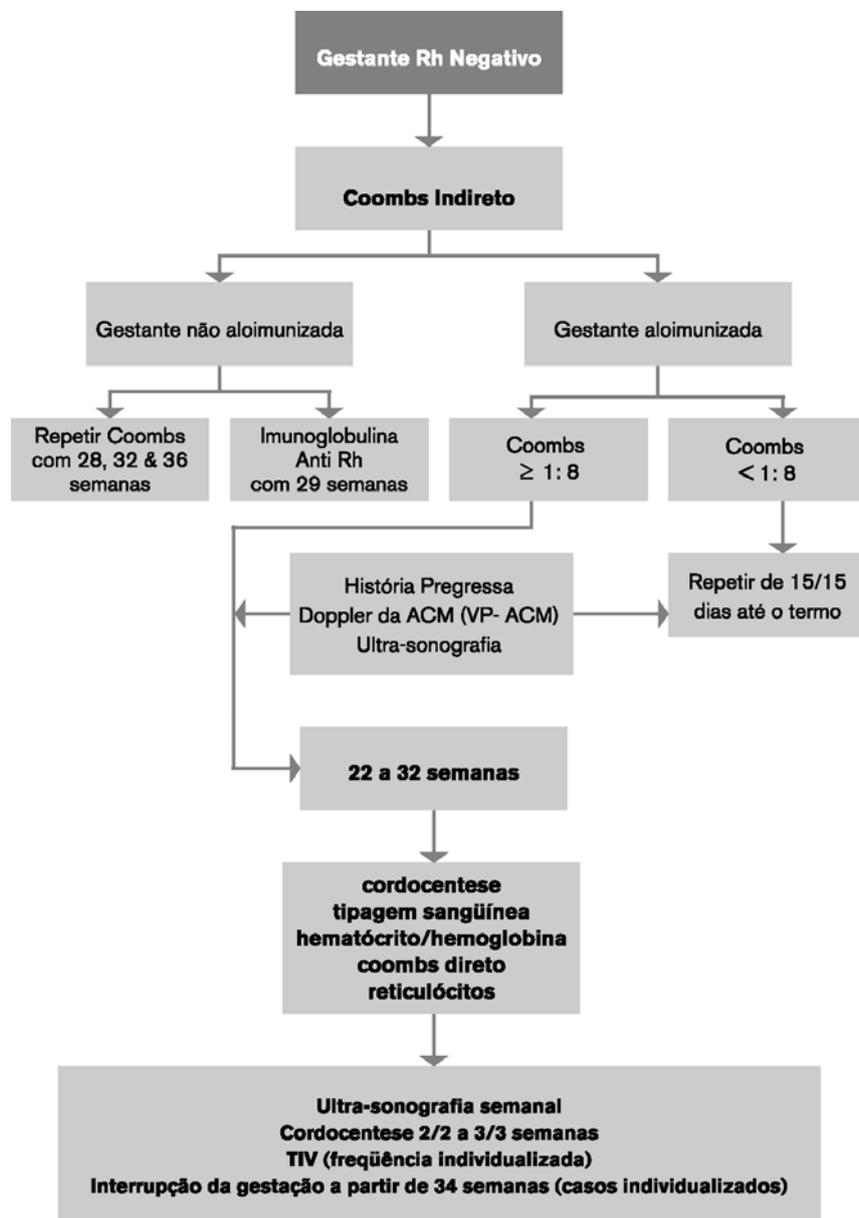


Figura 2 - Protocolo de acompanhamento fetal na DHPN. Aspectos propedêuticos e terapêuticos. (VP-ACM: velocidade de pico da artéria cerebral média).