

DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL (DHPN)

1. Definição

Doença fetal secundária a passagem transplacentária de anticorpos maternos contra antígenos de hemácias do feto, promovendo anemia e suas repercussões de graus variados.

2. Importância

Até 2% das gestantes são aloimunizadas por algum antígeno eritrocitário. A DHPN ainda é causa importante de morbimortalidade perinatal, especialmente em países em desenvolvimento. Apesar da existência de profilaxia da aloimunização Rh, desde a década de 1980, essa ainda não é realizada adequadamente e de maneira ampliada. Com a instituição do tratamento fetal, houve queda significativa de sua taxa de mortalidade, porém a terapêutica perinatal está associada a riscos e custos relevantes.

3. Causas de anemia fetal (SMFM, 2015)

A aloimunização materna é causa importante de anemia fetal, porém existem outras causas de anemia que devem ser aventadas e investigadas diante desse achado.

- Imunes: Aloimunização ABO, pelo fator Rh e outros antígenos atípicos (MN, Kell, Lewis, Duffy, C e E)

- Infecções: Parvovírus, citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis

- Doenças hereditárias: doenças de depósito (Mucopolissacaridose, Niemann-Pick, Gaucher), Anemia de Fanconi, α – talassemias, deficiência de G6PD, deficiência de piruvato quinase

- Outras causas: aneuploidias, hemorragias feto-maternas (nas doenças hemorrágicas placentárias), síndrome de transfusão feto – fetal (na gemelaridade monocoriônica).

Mari e colaboradores, em 2000, publicaram um estudo no qual apresentaram os níveis de hemoglobina fetal, avaliados em sangue coletado por cordocentese, de acordo com a idade gestacional (IG) e estabeleceram um gráfico determinando limites, em múltiplos de mediana (MOM), de acordo com o grau de anemia. Segundo esses autores, níveis de hemoglobina de 0,83 – 0,65 MOM caracterizam anemia leve, de 0,64 – 0,55 MOM, anemia moderada e níveis inferiores a 0,55 MOM, anemia grave. Geralmente, fetos com quadro grave de anemia (representados pela presença de hidropisia), apresentam concentrações de hemoglobina inferiores a 5 g/dL. Nesse mesmo trabalho, os autores confeccionaram um gráfico no qual relacionaram os níveis de hemoglobina com valores de velocidade sanguínea na artéria cerebral média (ACM) do feto, também em MOM, avaliada por Dopplervelocimetria imediatamente antes da coleta. Os valores médios variaram de 23,2 cm/s na 18ª semana a 64,4 cm/s na 40ª semana. Esse trabalho de Mari e cols. (2000) se tornou essencial para o manejo de casos de risco

para anemia fetal. Se levarmos em consideração valores de hematócrito, é considerado com anemia o feto que tem valores menores que 30%.

4. Fisiopatologia da DHPN

Inicialmente, é importante avaliar as causas da aloimunização materna:

- transfusões sanguíneas;
- uso de drogas ilícitas endovenosas;
- transplantes;
- hemorragias feto-maternas que ocorrem em abortos, prenhez ectópica, doença trofoblástica gestacional, placenta prévia, descolamento de placenta, trabalho de parto e parto, dequitação placentária, procedimentos invasivos obstétricos e trauma.

Mesmo em situações de normalidade, hemorragias feto-maternas ocorrem em todos os trimestres gestacionais. O volume de sangue transfundido sofre um incremento ao longo da gestação, tornando o 3º trimestre de maior risco para a aloimunização materna.

Ao entrar em contato com o sangue fetal, a gestante produzirá inicialmente IgM contra o antígeno eritrocitário, nos primeiros três meses, que não atravessa a placenta devido ao seu alto peso molecular. A seguir, ela produzirá anticorpo da classe IgG, com capacidade de atravessar a placenta e atingir o feto. É por isso que, fetos susceptíveis de mães aloimunizadas em gestações prévias são afetados de maneira mais grave e têm maiores taxas de morbimortalidade quando comparados a fetos cujas mães se tornaram aloimunizadas em sua gestação.

No caso da incompatibilidade Rh, em um feto susceptível e uma mãe aloimunizada previamente, a DHPN frequentemente atinge gravidade relevante, pois os anticorpos são da classe IgG, em níveis elevados e com vários graus de imunogenicidade. O antígeno Rh é produzido a partir de uma combinação de três alelos (C,D,E). Existe um fenótipo chamado de D fraco, no qual o antígeno D variante possui poucos sítios antigênicos, de forma que nos testes de determinação do fator Rh ele se comporta como Rh negativo, mas para fins de aloimunização materna, ele é capaz de promover sensibilização da mesma. É importante esse conhecimento para futura profilaxia materna dessa forma de aloimunização.

Na aloimunização pelo antígeno Kell, além de haver anemia hemolítica por anticorpos ávidos por sítios antigênicos, esses anticorpos atacam os precursores da linhagem hematopoiética na medula, interferindo com a produção de glóbulos vermelhos.

A incompatibilidade ABO tem algumas particularidades que a tornam diferente das outras aloimunizações. Ela é bem frequente (ocorre em 30% das gestações), porém de menor gravidade. Nesse caso, os anticorpos são as aglutininas maternas que passam a barreira placentária e se ligam a antígenos desse sistema. A DHPN é menos grave pelos seguintes motivos: grande parte do anticorpo produzido é da classe IgM, os sítios antigênicos não são numerosos e existem antígenos desse sistema em outros tecidos fetais, além dos glóbulos vermelhos, competindo pelas aglutininas maternas. Geralmente, a repercussão dessa incompatibilidade é um quadro de icterícia neonatal de início mais precoce.

Doença Hemolítica Perinatal

Profa. Alessandra C. Marcolin

Profa. Associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FMRP-USP

A fisiopatologia da DHPN se dá a partir do contato do anticorpo materno com o antígeno eritrocitário fetal. Esse complexo glóbulo vermelho/anticorpo, por meio de quimiotaxia atrai macrófagos e outros elementos figurados que promovem lesão da membrana globular. Os esferócitos são retirados de circulação fetal, resultando em anemia. Com o tempo, a anemia resultará em hipóxia tissular. A hipoxemia estimulará a produção de eritropoetina para síntese de novos glóbulos, o que estimula eritropoiese extramedular (principalmente no fígado). Esse processo interfere com a função hepática, havendo redução da produção de proteínas e consequente queda na pressão oncótica sanguínea fetal. A hipóxia tissular também ocasiona aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de fluido para o terceiro espaço. E por fim, a redução da viscosidade sanguínea, secundária à anemia, torna a velocidade do sangue maior que o normal acarretando insuficiência cardíaca de alto débito. Assim, todas essas modificações resultam em edema e derrames cavitários fetais. O estado hiperdinâmico fetal também leva a maior perfusão renal, inicialmente, aumentando a produção de urina fetal e aparecimento de polidrânio. Com o agravamento do quadro e piora da função cardíaca, o LA se reduz e a placenta se torna espessa (com menor retorno venoso para o feto).

5. Diagnóstico

A aloimunização materna na gestação é assintomática. A anamnese é importante para identificar a mulher de maior risco. A paciente pode ter história de fetos acometidos anteriormente por hidropisia, óbito fetal, resolução prematura da gestação por comprometimento da vitalidade fetal, óbito neonatal, recém-nascido (RN) com icterícia grave, necessidade de transfusões sanguíneas, etc. Porém, o diagnóstico dessa condição deve ser realizado por meio de exames laboratoriais. No início do pré-natal devem ser solicitados os seguintes exames: tipo sanguíneo, fator Rh e coombs indireto (CI) qualitativo. Quando a gestante é aloimunizada, o CI é positivo. Nesse caso, deve ser solicitada a identificação do anticorpo e a sua titulação (CI quantitativo), uma vez que quanto maior o título, maior a probabilidade da DHPN.

Em algumas situações, a suspeita diagnóstica da DHPN se faz pelo achado de hidropisia fetal. Hidropisia é um diagnóstico ultrassonográfico caracterizado pela presença de edema de pele e subcutâneo e, pelo menos, um derrame cavitário (pericárdico, pleural ou ascite). Derrame pericárdico isolado de 3 mm de espessura pode estar associado a anemia leve. Além das alterações fetais, é possível o encontro de aumento da espessura placentária (placentomegalia) e do volume de líquido amniótico (LA). Nos casos mais graves, há concomitância de ascite de grande volume (fluido separando todos os órgãos abdominais), derrame pleural (muitas vezes bilateral) e comprometimento cardíaco mais exuberante (com cardiomegalia, adelgaçamento das paredes dos ventrículos cardíacos, insuficiências valvares e derrame pericárdico de maior volume). Entretanto, a avaliação laboratorial deve ser realizada para confirmação do diagnóstico da aloimunização materna.

6. Manejo da gestação de risco para anemia fetal por aloimunização

A partir do momento em que se faz o diagnóstico da aloimunização materna, é necessário adequado manejo da gestação a fim de se evitar a DHPN, com rastreamento de anemia

Doença Hemolítica Perinatal

Profa. Alessandra C. Marcolin

Profa. Associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FMRP-USP

fetal. A paciente deverá ser encaminhada a um serviço de gestação de alto risco e assistida por uma equipe que tenha experiência com essa intercorrência. O serviço deve ter capacidade de prover tratamento fetal. No caso da aloimunização Rh, é possível fazer a genotipagem do tipo sanguíneo fetal, em sangue coletado por cordocentese, ou em amniócito por amniocentese. Em locais onde é possível realizar diagnósticos fetais em DNA no sangue periférico materno, a genotipagem do TS fetal pode ser efetuada de maneira não invasiva. Infelizmente, essa não é a realidade na grande maioria dos serviços no mundo.

- Rastreamento da anemia fetal

Historicamente, a avaliação de anemia fetal era feita indiretamente pela pesquisa de bilirrubina no LA, coletado por amniocentese. Esse LA era avaliado em espectrofotômetro (comprimento de onda de 450 nm) e os valores de bilirrubina dessa leitura eram plotados em um gráfico prognóstico idealizado por Liley, com 3 faixas de gravidade, segundo a IG. Essa avaliação determinava a frequência de novas avaliações e orientava a necessidade ou não de tratamento fetal (Figura 1).

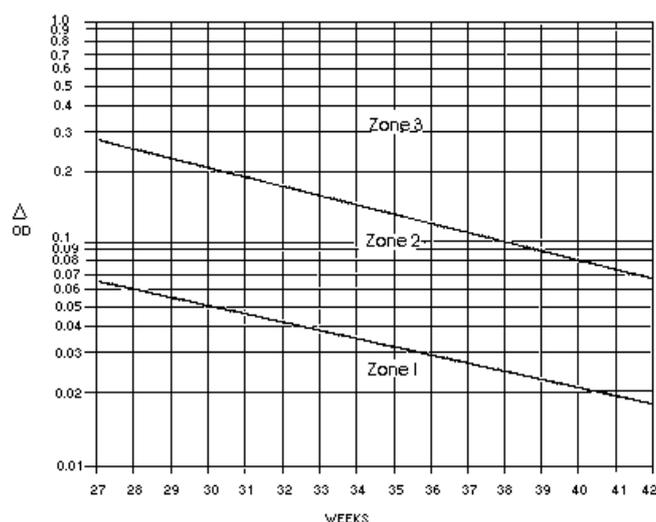


Figura 1: Curva de Lilley, demonstrando 3 faixas de gravidade, de acordo com os valores de bilirrubina no LA e idade gestacional da coleta (Am J Obstet Gynecol 1961; 82:1359).

Na atualidade, o rastreamento da anemia fetal é realizado por método não invasivo. Como citado anteriormente, os trabalhos de Mari e cols. (2000) foram um marco no manejo da aloimunização materna. Por meio da ultrassonografia, é possível realizar a medida da velocidade do sangue na ACM fetal e compará-la ao normograma confeccionado por esses autores. O parâmetro utilizado é a velocidade no pico sistólico nessa artéria fetal, que é convertida em MOM. Quando a velocidade é maior que 1,5 MOM para determinada IG, detecta-se a existência bastante provável de anemia moderada ou grave e está indicado o tratamento fetal (Figura 2).

Doença Hemolítica Perinatal

Profa. Alessandra C. Marcolin

Profa. Associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FMRP-USP

TABLE 3. EXPECTED PEAK VELOCITY OF SYSTOLIC BLOOD FLOW IN THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY AS A FUNCTION OF GESTATIONAL AGE.

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

Figura 2: Valores de velocidade esperados na sístole cardíaca fetal, na ACM do feto de acordo com a IG (N Engl J Med 2000; 342:9-14.).

Existem regras bem definidas de como deve ser realizado o exame ultrassonográfico para aumentar a sensibilidade e especificidade no rastreamento de anemia. Deve-se fazer um corte transversal do polo cefálico fetal, colorir o polígono de Willis com Doppler colorido, magnificar a imagem de modo que ocupe até 75% da tela e avaliar a ACM próximo da sua saída. Obter 3 ondas de velocidade de boa qualidade e utilizar o maior valor de velocidade na sístole cardíaca fetal (Mari et al., 2005).

O rastreamento está indicado a partir da viabilidade fetal, geralmente a partir de 24 semanas de IG, em gestações com CI positivo e titulação $\geq 1/8$. Mas, em casos especiais, a depender da história materna de comprometimento fetal em outras gestações, esse rastreamento pode ser iniciado mais precocemente, porém após 18 semanas. Geralmente, as avaliações fetais são quinzenais, quando normais, até a 34ª semana, quando então se tornam semanais. Caso os valores estejam ascendendo, as avaliações devem se tornar semanais. Além do rastreamento da anemia, se deve buscar sinais de hidropisia e comprometimento cardíaco, bem como avaliar a placenta, fazer medida de LA e avaliar parâmetros biofísicos fetais por meio do perfil biofísico.

- Tratamento fetal

O tratamento de eleição diante da anemia fetal é a transfusão intrauterina, realizada por meio de cordocentese guiada por ultrassonografia, com punção na inserção do cordão umbilical na placenta, de preferência. Para maior segurança materna e fetal, o procedimento deve ser realizado em centro obstétrico, com capacidade para resolução de urgência da gestação e com equipe de neonatologia em campo e dois especialistas em transfusão intraútero. Para maior conforto materno e melhores resultados com o procedimento, realiza-se anestesia geral, que também promove redução dos movimentos fetais. Todo o procedimento é realizado com medidas antissépticas e não é necessária antibioticoprofilaxia. Vale lembrar sobre o preparo fetal para resolução de urgência na prematuridade com corticosteroides, 24 – 48 horas antes do procedimento.

Doença Hemolítica Perinatal

Profa. Alessandra C. Marcolin

Profa. Associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FMRP-USP

Geralmente, é solicitado sangue tipo O negativo, que deve ser fresco, minuciosamente testado para outros antígenos e patógenos, leucorreduzido e irradiado para redução das reações enxerto/hospedeiro. O volume a ser transfundido dependerá do hematócrito coletado no início do procedimento. Existe uma fórmula publicada que leva em consideração peso fetal multiplicado por um coeficiente a depender do quanto se quer elevar o hematócrito. A meta pós-transfusão será um hematócrito entre 40 e 50%. Caso não se tenha o resultado do hematócrito previamente a transfusão, pode-se utilizar a transfusão de 20 a 30 ml de sangue por quilo de peso fetal estimado por ultrassonografia. Uma próxima transfusão está programada para 48 a 72 horas e uma terceira para 7 a 10 dias após a segunda. Essa conduta leva em consideração a queda de 0.4 g de hemoglobina por dia. A coleta do hematócrito pós-transfusão auxiliará a determinar a nova transfusão com base nesse dado. Para novas avaliações de velocidade na ACM pós-transfusão, a PVS perde a sensibilidade, pois as características do sangue fetal mudam com as transfusões; as hemácias de adulto são menores e mais rígidas. Logo, velocidades maiores podem não significar anemia. Pela complexidade e relevantes taxas de complicações do procedimento, as transfusões devem ser realizadas em IG inferiores a 34ª semana. Em casos de IG inferiores a 24 semanas ou em situações de transfusões tecnicamente difíceis, é possível se realizar a transfusão intraperitoneal.

Após o procedimento, o feto deverá ser continuamente monitorizado por uma hora. Caso a paciente desenvolva atividade uterina e haja boas condições maternas e fetais, está indicada tocólise.

- Resolução da gestação

Nos casos em que o rastreio de anemia foi negativo durante a gestação, a resolução está indicada em torno da 39ª semana e a via de parto segue orientações obstétricas. No caso de fetos que necessitaram de transfusões intrauterinas e essas foram de sucesso, a resolução será realizada em torno da 34 – 35ª semana. A via de parto vai depender da existência ou não de anemia fetal na resolução: se houver anemia, a via de parto é alta.

- Complicações perinatais da DHPN: prematuridade, hidropisia fetal, óbito fetal, desconforto respiratório do RN, acidose metabólica, edema com restrição da capacidade ventilatória, ICC, icterícia neonatal grave, kernicterus, necessidade de múltiplas transfusões, exsanguineotransfusão e óbito neonatal. O estudo LOTUS mostrou que até 6% dos fetos com anemia moderada/grave, submetidos à transfusão tem paralisia cerebral, 7% tem perda auditiva e 7% tem retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (Lindenburger et al., 2012). Complicações associadas à transfusão intrauterina: ruptura prematura de membranas, trabalho de parto e parto pré-termo, hemorragia anteparto, sofrimento fetal agudo e morte.

7. Complicações maternas da DHPN

Aloimunização por outros antígenos devido às múltiplas transfusões e reação transfusional (extremamente rara).

Doença Hemolítica Perinatal

Profa. Alessandra C. Marcolin

Profa. Associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FMRP-USP

8. Profilaxia da aloimunização

- Pré-natal: evitar procedimentos invasivos e traumas. No caso da aloimunização Rh: administrar imunoglobulina hiperimune anti-Rh D em fenômenos hemorrágicos obstétricos e trauma materno, em qualquer IG. Repeti-la no 3º trimestre, entre a 28 e 32ª semana. Nos casos em que não haja intercorrências, administrar imunoglobulina hiperimune anti-Rh D apenas no 3º trimestre (28ª a 32ª semana).

- Intraparto: evitar ao máximo o contato do sangue fetal com áreas cruentas maternas. Evitar atividade uterina excessiva, esperar dequitação espontânea, exsanguinar o coto placentário do cordão umbilical após este ser clampado para eliminar o sangue fetal acumulado nesse local.

- Pós-natal: administrar imunoglobulina hiperimune anti-Rh D até o 3º dia de parto, para pacientes Rh negativas, com CI negativo e RN com tipo sanguíneo positivo. Caso a mãe tenha recebido imunoglobulina na gestação, não é necessário o resultado do CI, pois este será positivo devido a presença da imunoglobulina administrada. Basta o RN ser positivo para que nova dose de imunoglobulina seja administrada.