

Transfusão Intra-uterina na Isoimunização Materna pelo Fator Rh

Intrauterine Transfusion in Maternal Rh Immunization

Antonio Carlos Vieira Cabral, Marcos Roberto Taveira, Ana Paula Brum Miranda Lopes
Alamanda Kfoury Pereira, Henrique Vitor Leite

RESUMO

Objetivos: *avaliar os resultados do tratamento intra-útero de fetos anêmicos devido a isoimunização materna pelo fator Rh.*

Pacientes e Métodos: *foram acompanhados 61 fetos submetidos a transfusão intra-uterina seja por via intraperitoneal, intravascular ou combinada. Os casos de fetos hidróticos corresponderam a 19,7% do total, sendo que nestes a via de tratamento sempre foi a intravascular. Foram realizadas em média 2,7 transfusões por feto, com um total de 163 procedimentos. A indicação para a transfusão se baseou na espectrofotometria do líquido amniótico (método de Liley) ou quando a dosagem de hemoglobina em sangue de cordão obtido por cordocentese fosse menor que 10 g/dL.*

Resultados: *em metade dos casos submetidos a transfusão intra-uterina, empregou-se a via intravascular. Em relação aos casos de fetos hidróticos a sobrevivência foi de 46% e nos fetos não-hidróticos, de 84%. Não ocorreram complicações maternas relacionadas ao procedimento. A idade média da interrupção da gestação foi de 34,8 semanas.*

Conclusões: *apesar da melhora do resultado com a transfusão intra-uterina guiada pelo ultra-som e da cordocentese, a isoimunização materna pelo fator Rh permanece como causa de elevada morbimortalidade perinatal.*

PALAVRAS-CHAVE: *Isoimunização Rh. Transfusão intra-uterina. Terapia fetal.*

Introdução

Embora a imunoprofilaxia com a utilização da imunoglobulina anti-Rh tenha reduzido em muito o surgimento de novos casos de imunização materna, o problema ainda existe, tanto em países subdesenvolvidos quanto em grandes centros de atendimento em países desenvolvidos¹.

A anemia fetal secundária a hemólise devida à ação dos anticorpos maternos anti-Rh é reconhecida há mais de seis décadas, sendo responsável por elevada morbimortalidade perinatal quando não abordada em tempo hábil, tanto do ponto de vista do diagnóstico quanto do tratamento indicado².

O diagnóstico do grau de anemia do concepto ainda só pode ser estabelecido de maneira invasiva, o que pode acarretar sérios riscos para a gestante e o concepto. Pode ser realizado de forma direta por meio da determinação dos níveis

hematimétricos no sangue fetal coletado pela cordocentese ou de forma indireta pelo estudo espectrofotométrico do líquido amniótico obtido por meio de amniocentese, em que se determina o nível de bilirrubina levando-se em consideração a idade gestacional. O resultado obtido no líquido amniótico deve ser comparado com algumas das curvas-padrão descritas, sendo que a mais utilizada é a de Liley, publicada em 1961³⁻⁵.

O ideal seria o emprego de métodos não-invasivos para a determinação do grau de anemia. Porém, nenhum método não-invasivo proporcionou segurança para estabelecer o real nível da anemia fetal visando a indicação de terapia invasiva. São exemplos destes métodos a cardiocotografia⁶ e a dopplerfluxometria arterial e venosa⁷.

O tratamento intra-uterino para correção da anemia fetal por meio da transfusão sanguínea começou a ser realizado há mais de trinta anos, pioneiramente por Liley^{4,8}. Ao longo dos últimos anos a correção da anemia fetal passou a ser mais efetiva e segura em decorrência do desenvolvimento da ultra-sonografia e de procedimentos intravasculares².

A transfusão intra-uterina, que inicialmente

Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.
Correspondência: Antônio Carlos Vieira Cabral
Rua dos Otoni 909 sala 1804
30150-270 – Belo Horizonte – MG

te era realizada exclusivamente pela via intraperitoneal, apresentou modificações técnicas que passaram pela transfusão na veia umbilical intra-hepática⁹, transfusão nos vasos do cordão umbilical¹⁰ e ex-sangüíneo transfusão fetal por meio da cordocentese¹¹.

Os resultados da transfusão intra-uterina são dispares ao longo das últimas três décadas e divergentes conforme os diversos autores. Gregg e Hutchinson¹² relatam sobrevida perinatal de 33% e Hardyment et al.¹³ obtiveram aumento na taxa de sobrevida, elevando-a para 48%. Ambos os autores utilizavam exclusivamente as transfusões intraperitoneais para seus procedimentos. Após o início da técnica intravascular, houve grande melhoria dos resultados perinatais, principalmente devido à melhora da sobrevida dos fetos hidróticos, conforme assinalam Doyle et al.¹⁴ que relatam resultados perinatais favoráveis em 73% dos casos acompanhados. Em nosso meio, Vitorello et al.¹⁵ encontraram resultados semelhantes, mostrando a importância do tratamento intra-útero. Mais recentemente são relatadas taxas de sobrevida perinatal entre 80 e 85% no tratamento da anemia fetal¹⁵⁻¹⁷.

O Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG (Belo Horizonte) é referência regional no tratamento do feto anêmico e com o objetivo de comparar os resultados obtidos em nosso meio com aqueles observados em outros serviços, realizamos a presente avaliação dos nossos resultados.

Pacientes e Métodos

No período de janeiro de 1991 a julho de 1999 foram acompanhados 61 fetos de gestantes isoimunizadas em que houve a necessidade de tratamento intra-uterino para correção da anemia fetal. Foram realizadas 163 transfusões intra-uterinas, com média de 2,7 procedimentos por paciente, sendo que o número de procedimentos variou em cada caso entre um e seis.

Os critérios para definição da anemia fetal foram determinados pelo estudo espectrofotométrico do líquido amniótico (curva de Liley)⁴ ou quando da realização da cordocentese encontrou-se uma hemoglobina inferior a 10 g/dL. A cordocentese não é utilizada de forma rotineira para a determinação do nível de hemoglobina, devido ao risco do agravamento da doença pelo procedimento pela possibilidade de ocorrer macrotransfusão feto-materna.

As transfusões intra-uterinas sempre foram realizadas pelos mesmos profissionais, sendo que

um orientava a punção e o outro, paramentado, realizava a punção do cordão umbilical, colhia o sangue para as dosagens e realizava a infusão do sangue, sendo a frequência cardíaca fetal acompanhada durante todo o procedimento.

Utilizaram-se no período as técnicas de transfusão intraperitoneal e intravascular obedecendo-se a alguns critérios fundamentais, a saber: os fetos hidróticos foram sempre submetidos à via intravascular e os não-hidróticos à técnica de maior facilidade de acesso, sendo que em 4 casos utilizaram-se as duas vias. Nos casos de placenta anterior e fúndica fez-se a opção da via intravascular e naqueles de placenta posterior, a via intraperitoneal. A punção nos casos de transfusão intravascular foi sempre efetuada na veia umbilical. Não se utilizaram em nenhum caso bloqueadores neuromusculares, tocolíticos e antibióticoterapia profilática.

Em um caso de feto hidrótico ocorreu bradicardia e óbito quando da realização do procedimento. Não tivemos casos de infecção, trauma de órgãos maternos ou fetais e nem de trabalho de parto prematuro associado à transfusão intra-uterina. Em todos os casos o sangramento no sítio da punção, quando da cordocentese, se resolveu espontaneamente em tempo inferior a 2 minutos.

O sangue utilizado foi do tipo O negativo com hematócrito de 80%. Foi utilizado filtro de leucócitos na preparação do sangue devido ao fato de este processo apresentar melhor eficácia que a irradiação, além de que o sangue irradiado se torna mais espesso, dificultando sua infusão. O volume a ser transfundido seguiu a fórmula de Freda (idade gestacional em semanas - 20 multiplicado por 10 mL), quando utilizada a técnica intraperitoneal. Nos casos de transfusão intravascular levamos em consideração a idade gestacional, o passado obstétrico, e o nível da hemoglobina pré-transfusional para definição do volume a ser infundido³.

Em todos os casos o procedimento foi realizado com a paciente internada, que recebia alta após um período de observação de doze horas. Os fetos foram avaliados com ultra-sonografia, cardiotocografia e dopplerfluxometria arterial e venosa em tempo nunca superior a 6 horas antes e 6 a 12 horas após a realização das transfusões. O seguimento ambulatorial implicava, além da avaliação clínica da gestante, repetição do teste de Coombs indireto uma semana após o procedimento, repetição do painel de hemácias e a propedêutica fetal, que consistia de avaliação ultra-sonográfica, dopplerfluxometria venosa (veia cava inferior, ducto venoso e veia umbilical) e cardiotocografia semanal até o parto ou nova transfusão.

Os critérios considerados como de piora do estado fetal foram a cardiocografia não-reativa, alteração do Doppler venoso e sinais na ultrasonografia sugestivos ou compatíveis com hidropisia (polidrâmnio, aumento da espessura placentária, medida do diâmetro bi-ventricular externo acima de 2 desvios-padrão, ascite, derrame pleural ou pericárdico).

A interrupção da gravidez foi programada para após a 34ª semana gestacional na dependência dos níveis calculados da hematimetria fetal quando da realização de cordocentese e estimada a queda do hematócrito em relação ao peso fetal. A conduta obstétrica sempre foi individualizada levando-se em consideração o passado obstétrico, o nível do teste de Coombs e os valores da espectrofotometria do líquido amniótico, assim como o resultado das provas de avaliação da vitalidade fetal, principalmente a cardiocografia. Consideraram-se para efeito de avaliação dos resultados a mortalidade fetal e a neonatal precoce.

Resultados

Os resultados quanto à idade gestacional do início das transfusões são apresentados na Tabela 1. Destacamos a gravidade dos casos pela presença de 19,7% de fetos hidróticos antes do início das transfusões.

Tabela 1 – Distribuição dos casos conforme a idade gestacional quando da transfusão intra-uterina inicial.

Idade gestacional (semanas)	n	%
< de 20	4	6,6
20 a 25	26	42,6
25 a 30	25	41,0
30 a 35	6	9,8
Total	61	100,0

Em nossa casuística, aproximadamente em metade dos casos (49,2%) a primeira transfusão ocorreu antes da 25ª semana, sendo que em apenas 6 casos o primeiro procedimento ocorreu após a 30ª semana.

A via intraperitoneal para a transfusão de sangue foi utilizada 81 vezes (49,7%), a intravascular 78 vezes (47,8%) e a combinação das duas em 4 oportunidades (2,5%).

O fato de que nos casos de transfusão intraperitoneal o sangue necessita ser absorvido no espaço subdiafragmático para entrar na circulação sanguínea acarretou que, nos casos em que

se utilizou a via intraperitoneal, a interrupção da gestação sempre ocorreu 2 semanas após a última transfusão, para propiciar uma melhor absorção do sangue injetado.

Nos casos de fetos hidróticos e que evoluíram de forma satisfatória, ocorreu a reversão do quadro após a segunda transfusão em dois casos e nos outros ocorreu apenas após a realização da terceira transfusão. Em todos estes casos a hemoglobina de cordão se encontrava abaixo de 8 g/dL no sangue obtido antes da infusão. Estes casos tiveram sobrevida perinatal de apenas 42%. O intervalo entre os procedimentos variou com a idade gestacional e com a gravidade dos casos, sendo que em 3 casos realizou-se novo procedimento uma semana após o primeiro procedimento e nos outros 8 casos repetiu-se o procedimento 2 semanas após. Um dos fetos hidróticos evoluiu para o óbito durante o procedimento, sendo que este conceito apresentava hemoglobina no sangue de cordão de 3 g/dL, demonstrando a gravidade do quadro da doença.

Entre os fetos não-hidróticos a sobrevida foi de 83,7% entre os hidróticos de 41,7% (tab 2), mostrando com este resultado a importância do início precoce do tratamento intra-uterino. Outro aspecto importante a ser mostrado é o aumento do número de transfusões intravasculares, que representam nesta casuística a metade dos casos, com tendência de se tornarem ainda mais frequentes na abordagem terapêutica dos fetos anêmicos.

Tabela 2 - Resultado perinatal dos fetos acompanhados conforme presença ou não da hidropisia fetal.

Fetos acompanhados	Óbitos		Vivos	
	Fetais	Neonatais	n	%
Não-hidróticos	5	3	41	83,7
Hidróticos	4	3	5	41,7
Total	9	6	46	

Discussão

Grande importância tem sido dada ao seguimento de fetos transfundidos ao longo dos primeiros anos de vida. Os estudos mais recentes mostram que o comprometimento do desenvolvimento neurológico é pequeno, embora não desprezível. Os casos mais graves de anemia que cursam com hidropisia apresentam maior risco de déficit neuromotor na infância^{11,14}. Este fato deve ser levado em consideração quando abordada uma gestante com risco de que o feto apresente um quadro de anemia, para que o tratamento seja reali-

zado da forma mais adequada e o mais precocemente possível.

Na Tabela 3 listamos algumas das principais revisões de casuísticas publicadas nos últimos anos, acrescentando, para comparação, os nossos resultados.

Tabela 3 - Resultados apresentados na literatura para a transfusão intra-uterina nas últimas três décadas.

Autor	Casuística nº fetos	Sobrevida Via	Sobrevida de	
			perinatal* %	hidrôpicos %
Gregg e Hutchinson, 1969 ¹²	55	IP	33	-
Hardyment et al., 1975 ¹³	57	IP	48	-
Rodeck et al., 1984 ¹⁹	13	IV	84	-
de Crespigny et al., 1985 ²⁰	4	IV	75	-
Grannum et al., 1986 ²¹	20	IV	80	-
Berkowitz et al., 1988 ²²	16	IV	76	-
Barss et al., 1988 ²³	23	IV	85	-
Poissonnier et al., 1989 ²	107	IV	86	78
Harman et al., 1990 ¹⁸	44	IP	50	63
	44	IV	83	
Doyle et al., 1993 ¹⁴	52	IV	73	
Hudon et al., 1998 ¹⁶	49	IV/IP	81	-
Vitorello et al., 1998 ¹⁵	21	IV	80	62,5
Grab et al., 1999 ¹¹	43	IV	81	63
CEMEFE-UFGM, 1999	61	IV/IP	84	42

*Fetos hidrôpicos e não-hidrôpicos

IV- Intravascular

IP- Intrapertoneal

A gravidade dos casos acompanhados em nosso meio é bem demonstrada pelo fato de que aproximadamente 50% dos fetos necessitaram de tratamento com menos de 25 semanas.

Nossos fetos comprometidos receberam em média 2,7 transfusões, comparável ao citado por Harman et al.¹⁸. A idade média da interrupção da gravidez, em torno de 34,8 semanas, é a mesma verificada na maioria das séries citadas¹¹.

Em relação à mortalidade perinatal encontrada em nossa casuística podemos verificar que situa-se próxima ao citado em revisões de outros centros com número de casos semelhantes aos nossos^{11,15,16}. Os resultados obtidos em fetos hidrôpicos ainda são muito preocupantes, mostrando a importância do diagnóstico precoce e tratamento rápido dos fetos comprometidos antes que os mesmos evoluam para a piora. O início precoce do tratamento fetal está associado a melhor prognóstico por duas razões. Primeiro, por corrigir a anemia precocemente, evitando o comprometimento da vitalidade fetal devido à insuficiência

cardíaca. Em segundo lugar, as transfusões precoces inibem a eritropoese extramedular, o que também influencia a evolução perinatal^{11,18}.

A técnica intravascular é, sem dúvida, a que oferece os melhores resultados tanto em nossos casos como naqueles citados pelos diversos autores^{16,18}.

Acreditamos que as transfusões intraperitoneais devam ser utilizadas em casos de dificuldade da punção vascular seja devido à placenta estar localizada na parede posterior, quando o conceito pela sua posição impede a punção do cordão umbilical, ou nos casos de fetos hidrôpicos, pelo fato de estes conceitos absorverem de forma mais irregular o sangue infundido na cavidade peritoneal.

Finalizando, ressaltamos que os resultados da terapia do feto anêmico tem apresentado melhora ao longo das últimas décadas, passando de em torno de 30% na década de 60¹², para próximo a 50% na década de 70¹³, estando a partir da década de 80 acima dos 80%^{11,15,16,19}. O ideal do ponto de vista de saúde pública é que a isoimunização materna possa ser reduzida ao mínimo pelo uso correto da imunoprofilaxia. Os casos inevitáveis, se existirem, devem ser reconhecidos precocemente pela detecção da anemia fetal e tratamento apropriado por meio da transfusão intravascular. Evitar a hidropisia fetal é conveniente para melhora do resultado perinatal e menor risco de comprometimento neurológico posterior.

SUMMARY

Purpose: to evaluate the intrauterine treatment of anemic fetuses that underwent intrauterine transfusions due to rhesus isoimmunization.

Methods: the authors studied sixty-one fetuses undergoing intrauterine transfusions by the intravascular, intraperitoneal or both routes. The hydropic fetuses (19.7%) received only intravascular intrauterine transfusions. There was an overall number of 163 intrauterine transfusions with a mean of 2.7 procedures for each case. The indications for intrauterine transfusions were high values of bilirubin in amniotic fluid analyses by the Liley method or a hemoglobin concentration of cord blood below 10.0 g/mL.

Results: the overall perinatal survival rate was 46% for hydropic fetuses and 84% for the nonhydropic ones. There were no maternal side effects related to the procedures. Half of the intrauterine transfusions were performed by the intravascular route. The mean gestational age at the delivery was 34.8 weeks.

Conclusions: despite better perinatal results with intrauterine transfusions guided by ultrasound, especially using intravascular procedures, rhesus isoimmunization remains as an important cause of high rates of perinatal morbidity

and mortality.

KEY WORDS: *Isoimmunization. Intrauterine transfusion. Fetal therapy.*

Referências

1. McSweeney E, Kirkham J, Vinal P, Flanagan P. An audit of anti-D sensitisation in Yorkshire. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1091-4.
2. Poissonnier MH, Brossard Y, Demedeiros N, et al. Two hundred intrauterine exchange transfusions in severe blood incompatibilities. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:709-13.
3. Cabral ACV, Filogônio CBB, Rezende CAL, Leite HV, Lima MIM, Corrêa MD. Avaliação da fórmula de cálculo da hemoglobina plasmática de fetos submetidos a transfusão intra-uterina. *J Bras Ginecol* 1988; 98:273-5.
4. Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:1359-70.
5. Nicolaidis KH, Sadovsky G, Cetin E. Fetal heart rate patterns in red blood cell isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:351-6.
6. Corrêa MD, Cabral ACV, Lima MIM. Cardiotocografia no seguimento de fetos submetidos à transfusão intra-uterina. *J Bras Ginecol* 1987; 97:381-4.
7. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:400-5.
8. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963; 2:1107-9.
9. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:373-4.
10. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. *Prenat Diagn* 1983; 3:271-7.
11. Grab D, Paulus WE, Bommer A, Buck G, Terinde R. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. *Obstet Gynecol* 1999; 93:165-8.
12. Gregg GS, Hutchinson DL. Developmental characteristics of infants surviving fetal transfusion. *JAMA* 1969; 209:1059-62.
13. Hardymont AF, Salvador HS, Towell ME, Carpenter CW, Jan JE, Tingle AJ. Follow-up of intrauterine transfused surviving children. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:235-41.
14. Doyle LW, Kelly EA, Richards AL, Ford GW, Callahan C. Sensorineural outcome at 2 years for survivors of erythroblastosis treated with fetal intravascular transfusions. *Obstet Gynecol* 1993; 81:931-5.
15. Vitorello DA, Parente LMM, Ramos RJ, Gonçalves LFA, Baumgarten CD, Saab Neto J. Transfusão intra-uterina em fetos afetados pela doença hemolítica perinatal grave: um estudo descritivo. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998; 20:137-44.
16. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:858-63.
17. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:137-50.
18. Harman CR, Bowman JM, Manning FA, Menticoglou SM. Intrauterine transfusion - intraperitoneal versus intravascular approach: a case-control comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1053-9.
19. Rodeck CH, Nicolaidis KH, Warsof SL, Fysh WJ, Gamsu HR, Kemp JR. The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:769-74.
20. de Crespigny LC, Robinson HP, Quinn M, Doyle L, Ross A, Cauchi M. Ultrasound-guided fetal blood transfusion for severe rhesus isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1985; 66:529-32.
21. Grannum PA, Copel JA, Plaxes SC, Scioscia AL, Hobbins JC. *In utero* exchange transfusion by direct intravascular injection in severe erythroblastosis fetalis. *N Engl J Med* 1986; 314:1431-4.
22. Berkowitz RL, Chitkara U, Wilkins IA, Lynch L, Plosker H, Bernstein HH. Intravascular monitoring and management of erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:783-95.
23. Barss VA, Benacerraf BR, Frigoletto FD, et al. Management of isoimmunized pregnancy by use of intravascular techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:932-7.