



SERIE DE CASOS

RESULTADOS PERINATALES EN GESTACIONES ISOINMUNIZADAS POR EL ANTICUERPO ANTI-RH(D), SOMETIDAS A TRANSFUSIÓN FETAL INTRAUTERINA EN RIO DE JANEIRO, BRASIL. UNA SERIE DE CASOS ENTRE 1996 Y 2006

Resultados perinatais em gestações aloimunizadas pelo anticorpo anti-Rh(D) e submetidas à transfusão intra-uterina no Rio de Janeiro, Brasil. Uma série de casos entre 1996 e 2006

Perinatal results in Rh(D) alloimmunised pregnancies submitted to intrauterine foetal transfusion in Rio de Janeiro, Brazil. A case series from 1996 to 2006

*Gustavo Lobato, M.D.**, *Cristina Silveira Soncini***

Recibido: julio 4/08 – Aceptado: diciembre 19/08

RESUMEN

Objetivo: evaluar los resultados perinatales de las pacientes isoinmunizadas sometidas a transfusión fetal intrauterina en el Instituto Fernandes Figueira (Río de Janeiro, Brasil).

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo, que incluyó a mujeres que requirieron transfusión fetal intrauterina entre 1996 y 2006. Se analizaron la historia perinatal, los datos de la asistencia prenatal durante la gestación actual y los resultados perinatales.

Resultados: a un total de 85 madres isoinmunizadas, 90 gestaciones y 94 fetos (4 gestaciones gemelares) se les hicieron 316 transfusiones intrauterinas. Todas las 90 gestaciones exhibían anticuerpos anti-Rh(D). Doce fetos (12,8%) demostraban hidropesía en la primera transfusión y cinco (5,3%) tenían ascitis. Ocurrieron diez óbitos perinatales (4 óbitos fetales y 6 óbitos neonatales), totalizando una sobrevida de 89,4%. Fetos sin hidropesía tuvieron una sobrevida de 92,2% y fetos que presentaron hidropesía tuvieron un peor pronóstico, con sobrevida de 76,5%.

Conclusiones: los resultados descritos confirman la eficacia y seguridad de la transfusión fetal intrauterina para el tratamiento de la anemia hemolítica inmune, realizada en centros de referencia para enfermedades perinatales.

* Médico do Setor de Medicina Fetal, Departamento de Obstetrícia, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ). Departamento de Obstetrícia, Avenida Rui Barbosa, 716, 3º Andar - Flamengo - Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 22250-020. Correio eletrônico para correspondência: lobato@iff.fiocruz.br

** Pós-graduanda em Medicina Fetal, IFF-FIOCRUZ. Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Palabras clave: isoimmunización Rh, transfusión fetal intrauterina.

SUMMARY

Objective: evaluating the perinatal results of isoimmunised pregnancies submitted to intrauterine foetal transfusion at the Fernandes Figueira Institute (Rio de Janeiro, Brazil).

Patients and methods: this was a retrospective descriptive review of the charts of isoimmunised pregnant women submitted to intrauterine foetal transfusion from 1996 to 2006. Perinatal history, antenatal assistance at the index pregnancy and perinatal outcomes were assessed.

Results: 316 intra-uterine transfusions were given to 85 pregnant women (to correct foetal anaemia), 90 pregnancies and 94 foetuses (4 twin pregnancies). All 90 pregnancies had the anti-Rh(D) antibody. Twelve foetuses (12.8%) were hydropic at the first intrauterine transfusion and 5 (5.3%) presented ascitis. Survival rate was 89.4%, with 4 foetal deaths and 6 neonatal deaths. However, perinatal survival was 92.2% for non-hydropic foetuses and 76.5% for hydropic ones.

Conclusions: these results confirmed the safety and efficacy of intrauterine transfusion when treating immune haemolytic anaemia if these procedures are performed in reference units for perinatal assistance when high-risk conditions are involved.

Key words: Rh isoimmunisation, intrauterine blood transfusion.

RESUMO

Objetivo: avaliar os resultados perinatais de gestantes isoimunizadas submetidas à transfusão intra-uterina no Instituto Fernandes Figueira (Rio de Janeiro, Brasil).

Material e métodos: estudo descritivo, retrospectivo, o qual incluiu gestantes submetidas à transfusão intra-uterina para correção da anemia hemolítica fetal entre 1996 e 2006. Foi analisado o histórico perinatal, os dados referentes à assistência pré-natal durante a gestação e os resultados perinatais.

Resultados: 85 mulheres foram submetidas à transfusão intra-uterina, totalizando 90 gestações, 94 fetos (4 gestações gemelares) e 316 transfusões. Todas as gestantes tinham anticorpos anti-Rh(D). Doze fetos (12,8%) estavam hidróticos quando da primeira transfusão e 5 (5,3%) tinham ascite isolada. Houve dez óbitos perinatais (4 óbitos fetais e 6 neomortos), totalizando uma sobrevida de 89,4%. Fetos sem hidropisia tiveram sobrevida de 92,2%, porém fetos hidróticos apresentaram um pior prognóstico, com sobrevida de 76,5%.

Conclusões: os resultados descritos confirmam a eficácia e a segurança da transfusão intra-uterina para o tratamento da anemia hemolítica fetal quando realizadas em uma unidade de referência para a assistência perinatal.

Palavras-chave: isoimunização Rh, transfusão intra-uterina.

INTRODUÇÃO

Até meados do século passado a Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) secundária à Aloimunização Rh(D) era responsável por cerca de 10% da mortalidade perinatal.^{1,2} Embora a introdução na prática clínica da imunoglobulina anti-Rh(D) tenha proporcionado considerável declínio na sua incidência,³ a magnitude da doença é ainda elevada em várias partes do mundo.⁴⁻⁷

Quanto ao prognóstico fetal e neonatal, os grandes avanços propedêuticos relacionados ao diagnóstico da anemia fetal e seu tratamento proporcionaram uma significativa melhora dos resultados perinatais.² Inicialmente realizada pela via intraperitoneal fetal,⁸ ao longo das duas últimas décadas a transfusão fetal tem sido implementada preferencialmente com a técnica intravascular.⁹ Esta abordagem tem apresentado uma sobrevida acima de 85% em diferentes contextos e países,^{10,11} com menores taxas de prematuridade¹ e um favorável desenvolvimento neurológico em longo prazo.¹²

Este artigo tem como objetivo avaliar os resultados perinatais de gestações acometidas pela DHPN e submetidas à transfusão intravascular intra-uterina

(TIU) no Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil, e compará-los aos resultados de outros serviços de referência. Essa iniciativa se justifica na medida em que cada unidade de saúde deve estar atenta aos resultados obtidos na assistência à sua clientela e, assim, avaliar suas rotinas assistenciais e a qualificação de seus profissionais.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, baseado numa série de casos com amostragem sequencial por conveniência. Foram avaliados os prontuários maternos e neonatais referentes às gestações acometidas pela DHPN e submetidas à TIU no IFF-FIOCRUZ, entre julho de 1996 e junho de 2006. Foram excluídas do estudo gestações que não tiveram a assistência perinatal integralmente realizada na instituição, e também aquelas cujos fetos apresentaram cromossomopatias, infecções ou malformações congênitas.

O IFF-FIOCRUZ caracteriza-se como uma unidade pública, terciária, para a assistência materno-infantil no Estado do Rio de Janeiro. Nesse contexto, é também o centro de referência para a assistência a gestantes que cursem com aloimunização e Doença Hemolítica Perinatal. Em virtude do alto custo da assistência neonatal de alta complexidade, a clientela do IFF-FIOCRUZ é predominantemente composta por pessoas oriundas das classes econômicas menos favorecidas, as quais não têm acesso à rede de saúde privada.

Procedimento

O seguimento pré-natal foi baseado na história obstétrica, títulos de Coombs indireto, ultra-sonografia e espectrofotometria do líquido amniótico (Δ DO) ou avaliação do pico de velocidade máxima da artéria cerebral média (PSV-ACM).¹ A cordocentese foi indicada se o PSV-ACM estivesse acima de 1,50 múltiplos da mediana para a idade gestacional,¹³ ou se a Δ DO apresentasse valores compatíveis com as zonas 2 alta ou 3.¹⁴ As transfusões intra-uterinas

foram indicadas quando presentes níveis de hemoglobina (Hb) ou hematócrito (Hct) fetais abaixo de 5º percentil para a idade gestacional, e esses procedimentos foram realizados conforme descrito por outros autores.^{9,11} O intervalo entre as transfusões foi baseado numa estimativa de queda do hematócrito fetal de aproximadamente um ponto percentual por dia.¹⁵ Os fetos hidróticos receberam menores volumes transfusionais, com intervalos mais estreitos entre as TIUs, assim evitando sobrecarga do sistema cardiovascular. Pacientes com fetos estáveis, responsivos à terapia intra-uterina e com boa evolução tiveram o parto programado para a idade gestacional de 35 semanas. A interrupção precoce da gestação foi indicada quando da deteriorização do bem-estar fetal, ou devido a complicações durante as transfusões. A via de parto foi indicada conforme a gravidade da doença e a avaliação obstétrica. Profissionais treinados e especialistas em Medicina Fetal foram responsáveis pelo acompanhamento clínico e sonográfico dessas gestações, sendo as transfusões intra-uterinas realizadas por 2 desses profissionais, assessorados por um terceiro profissional de saúde, o qual era responsável pelo processamento das amostras sanguíneas.

Variáveis avaliadas

A história obstétrica foi caracterizada pela ocorrência de abortamentos prévios, espontâneos ou provocados; óbitos perinatais prévios, fetais ou neonatais; hidropisia fetal prévia; e realização de procedimentos específicos para o tratamento da Doença Hemolítica Perinatal, especificamente transfusão intra-uterina e exsangüineotransfusão. Foram classificados como hidróticos, tanto na gestação índice quanto nas anteriores, fetos que apresentaram ascite associada ou não a outros derrames cavitários (derrame pleural ou derrame pericárdico) e edema subcutâneo. Outras variáveis utilizadas para caracterizar o perfil das gestações assistidas no IFF-FIOCRUZ e seus resultados perinatais incluíram a idade gestacional da 1ª TIU (semanas); número de transfusões por feto; idade

gestacional no parto (semanas); via de parto; peso ao nascimento (gramas); índice de APGAR no 1º e 5º minuto; e desfecho perinatal (sobrevida; natimortalidade; neomortalidade).

Análise estatística e questões éticas

A análise estatística foi implementada através do pacote estatístico Stata 9 (StataCorp, 2005). Os resultados compreendem uma medida de tendência central e os valores extremos, para variáveis contínuas, e proporções para variáveis categóricas. A realização do estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira.

RESULTADOS

Entre julho de 1996 e junho de 2006, 85 mulheres Rh(D)-negativo foram submetidas à transfusão intra-uterina para correção da anemia hemolítica fetal, totalizando 90 gestações, 94 fetos (4 gestações gemelares) e 316 transfusões intra-uterinas. A idade materna média foi de 29,4 anos (intervalo, 18-42 anos). Conforme apresentado na **tabela 1**, a avaliação do histórico obstétrico dessas gestantes revelou uma alta prevalência de óbitos perinatais e exsanguineotransfusões prévias, compatíveis com quadros severos de Doença Hemolítica Perinatal.

Em todas as 90 gestações estudadas o anticorpo anti-Rh(D) estava presente, e os títulos do teste de Coombs indireto variaram entre 1/8 e 1/2048 (mediana de 1/256). Outros anticorpos detectados foram o anti-c (n=9; 10%); anti-JK^a/anti-JK^b (n=3; 3,3%); anti-Lewis (n=3; 3,3%); anti-e (n=2; 2,2%); anti-Kell (n=1; 1,1%); anti-S (n=1; 1,1%) e anti-M (n=1; 1,1%). Cinco fetos (5,3%) foram submetidos à transfusão intraperitoneal, apenas na primeira TIU, e todas as transfusões subseqüentes foram realizadas pela via intravascular.

As informações atinentes à assistência pré-natal e aos resultados perinatais são oferecidas na **tabela 2**, e confrontadas com os resultados de van Kamp et al, 2004.¹¹ Considerando apenas os fetos que não apresentavam hidropisia à admissão, a sobrevivida foi de 92,2%. Dentre os 17 hidróticos, treze sobreviveram (76,5%).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo confirmam os já relatados excelentes resultados perinatais de gestações submetidas à transfusão intra-uterina para o tratamento da Doença Hemolítica Perinatal. Conforme pode ser visualizado na **tabela 3**, uma sobrevivida de 76,5% entre fetos hidróticos à admissão, e 92,2% entre os não-hidróticos, são comparáveis

Tabela 1. História obstétrica de gestantes submetidas à transfusão intra-uterina (TIU) no IFF-FIOCRUZ*, 1996-2006.

Variáveis [†]	
Abortamentos prévios	34/85 (40%)
Espontâneos	15/34 (44,1%)
Provocados	13/34 (38,2%)
Ambos	2/34 (5,9%)
Natimortalidade	27/85 (31,8%)
Neomortalidade	37/85 (43,5%)
Exsanguineotransfusão prévia	29/85 (42,6%)
TIU prévia	11/85 (15,1%)
Hidropisia fetal prévia [‡]	13/85 (17,8%)

* Instituto Fernandes Figueira (IFF-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil).

[†] Dados expressos em número absoluto e percentual.

[‡] São aqui classificados como hidróticos os fetos que apresentam ascite, associada ou não a derrame pleural, derrame pericárdico e edema subcutâneo.

Tabela 2. Assistência e resultados perinatais em gestações submetidas à transfusão intra-uterina (TIU) no IFF-FIOCRUZ*, 1996-2006. Comparação com o estudo de van Kamp et al. (van Kamp et al., 2004).

Variáveis [†]	IFF-FIOCRUZ*, 2007 (n=94)	van Kamp et al., 2004 (n=210)
Idade gestacional na primeira transfusão (semanas)	28 (19-35)	27,3 (16,6 – 35,0)
Fetos hidróticos [‡] na primeira TIU (%)	17 (18,1)	80 (38,1)
Número de transfusões por feto	3 (1 - 13)	3 (1 – 7)
Idade gestacional no parto (semanas)	35 (21 - 39)	36,1 (25,1 – 38,6)
Via de parto		
Cesariana	86 (91,5%)	77 (40%)
Parto vaginal	8 (8,5%)	133 (60%)
Peso ao nascimento (gramas)	2540 (380 - 4110)	2680 (700 – 3930)
APGAR		
Primeiro minuto	8 (0-9)	-
Quinto minuto	9 (1-10)	9 (0 – 10)
Desfecho perinatal		
Natimorto	4 (4,2%)	19 (9%)
Neomorto	6 (6,4%)	10 (5%)
Sobrevida	84 (89,4%)	181 (86%)

* Instituto Fernandes Figueira (IFF-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil).

[†] Dados expressos em número absoluto e percentual, ou mediana e variação.[‡] São aqui classificados como hidróticos os fetos que apresentam ascite, associada ou não a derrame pleural, derrame pericárdico e edema subcutâneo.**Tabela 3.** Resultados perinatais em gestações submetidas à transfusão intra-uterina (TIU) para o tratamento da Aloimunização Rh(D), conforme diversos autores.

Autor	Casuística (n)	Sobrevida (%)		
		Global	Não-hidróticos	Hidróticos*
IFF-FIOCRUZ [†] , 2007	94	89,4	92,2	76,5
Nardoza et al, 2007 (Nardoza et al., 2007)	99	91,9	98,8	46,2
van Kamp et al, 2004 (van Kamp et al., 2004)	210	86	92	78
Cabral et al, 2001 (Cabral et al., 2001)	61	75,4	83,7	41,7
Poissonnier et al, 1989 (Poissonnier et al., 1989)	107	78,5	91,6	61,7

* Foram classificados como hidróticos os fetos que apresentam ascite, associada ou não a derrame pleural, derrame pericárdico e edema subcutâneo.

[†] Instituto Fernandes Figueira (IFF-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil).

àquelas descritas por outros autores brasileiros^{10,16} e internacionais.^{11,17} Embora os estudos compreendam diferentes períodos, suas metodologias são, em linhas gerais, comparáveis. A única exceção que merece destaque é a introdução do PSV-ACM como método de escolha para a detecção da anemia fetal.¹³ De qualquer forma, parece similar a sobrevivência perinatal quando empregados a espectrofotometria do líquido amniótico ou o PSV-ACM.^{18,19}

Com relação as variáveis pré-natais e do parto, optou-se pela comparação com o estudo publicado por van Kamp et al.¹¹ por ser essa a maior casuística disponível na literatura, e também em virtude da similaridade dos procedimentos empregados e período de estudo. Conforme esses autores, o tardio encaminhamento seria responsável pela alta prevalência de hidropisia fetal à admissão em sua casuística. Quanto à via de parto, o absoluto pre-

domínio da cesariana em nossa série provavelmente se deve ao protocolo institucional, não parecendo guardar relação com absolutas indicações clínico-obstétricas.

Algumas limitações metodológicas inerentes aos estudos retrospectivos devem ser aqui ressaltadas. Em virtude do amplo período avaliado, os avanços no cuidado perinatal podem acarretar resultados díspares ao longo do tempo, assim caracterizando um efeito coorte. De qualquer forma, a relativa raridade da doença dificulta a obtenção de um tamanho amostral que possibilite avaliar essas possíveis diferenças. Outro ponto a ser discutido, referente aos estudos descritivos, concerne ao escopo de suas inferências. Basicamente não se prestam a avaliar ou testar hipóteses, e sim uma avaliação exploratória inicial. Nesse sentido, o presente estudo sugere não haver diferenças nos resultados perinatais de gestantes aloimunizadas pelo anticorpo anti-Rh(D) assistidas em unidades de referência de diferentes países.

Apesar dos bons resultados observados mesmo em situações de severidade da DHPN, inquestionavelmente o mais adequado é a prevenção da aloimunização Rh(D) através da administração da imunoglobulina anti-Rh(D) nas situações indicadas.¹ Instalada a sensibilização materna, a literatura tem consistentemente apresentado que essas gestações devem ser assistidas em centros de referência.^{10,11,16,17}

A detecção precoce da anemia fetal e a pronta implementação da terapêutica adequada previnem a hidropisia fetal e seus efeitos deletérios, proporcionando então melhores desfechos perinatais.

CONCLUSÕES

Os resultados perinatais de gestações aloimunizadas submetidas à TIU para correção da anemia hemolítica fetal no IFF-FIOCRUZ são comparáveis aos de outros centros de referência, brasileiros ou internacionais.

REFERÊNCIAS

1. Moise KJ, Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:600-11.
2. Rh-Disease: a perinatal success story. *Obstet Gynecol* 2002;100:405-6.
3. Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA* 1991;265:3270-4.
4. Amorim-Filho LM, Ximenes GV, Susana TC, Mello SM, Castilho SL, Lopes MED. Reasons for anti-D alloimmunization in Brazilian Blood Donors. *Transfusion* 2003;43:96A.
5. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello JL. Epidemiology of fetal death in Latin America. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:371-8.
6. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2002;18:1-102.
7. Mari G, Zimmermann R, Moise KJ, Jr., Deter RL. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1117-20.
8. Liley AW. Intrauterine transfusion of fetus in haemolytic disease. *BMJ* 1963;2:1107-9.
9. Rodeck CH, Nicolaidis KH, Warsof SL, Fysh WJ, Gamsu RH, Kemp JR. The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:769-74.
10. Nardoza LMM, Camano L, Moron AF, Chinen PA, Torloni MR, Cordioli E, et al. Perinatal mortality in Rh alloimmunized patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:159-62.
11. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:731-7.
12. Hudon L, Moise KJ, Jr, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:858-63.
13. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization.

- Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
14. Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by Rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
 15. Lobato G, Soncini CS. Fetal hematocrit decrease after repeated intravascular transfusions in alloimmunized pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:595-9.
 16. Cabral ACV, Taveira MR, Lopes APBM, Pereira AK, Leite HV. Transfusão intra-uterina na isoimunização materna pelo fator Rh. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23:299-303.
 17. Poissonnier MH, Brossard Y, Demedeiros N, Vassileva J, Parnet F, Larsen M, et al. Two hundred intrauterine exchange transfusions in severe blood incompatibilities. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:709-13.
 18. Nardoza LM, Moron AF, Araújo Junior E, Camano L, Chinen PA, Torloni MR. Rh alloimmunization: Doppler or amniotic fluid analysis in the prediction of fetal anemia? *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275:107-11.
 19. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156-64.

Conflito de interesses: nenhum declarado.