

# ULTRASSONOGRRAFIA NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

## ULTRASONOGRAPHY IN PERINATAL HEMOLYTIC DISEASE

ANTONIO GADELHA DA COSTA<sup>1</sup>, PATRICIA SPARA GADELHA<sup>1</sup>, WILLIAM RAMOS TEJO NETO<sup>2</sup>, FRANCISCO MAUAD FILHO<sup>3</sup>

### RESUMO

A doença hemolítica perinatal ocorre quando algum fator antigênico do grupo sanguíneo do feto, inerente ao pai, não é reconhecido pela mãe. A transfusão materno-fetal antes ou durante o parto pode desencadear reação imunológica na mãe. Esta reação imune também pode ocorrer por meio de transfusão sanguínea. Dependendo do grau antigênico e da quantidade e tipo de anticorpo envolvido, a passagem transplacentária pode levar a doença hemolítica no feto e no neonato. A doença hemolítica perinatal não diagnosticada e não tratada pode levar a morbidade e mortalidade perinatal. Os fetos com risco de anemia grave são identificados com base na história obstétrica e nos níveis séricos de anticorpos maternos. A amniocentese para a determinação dos níveis de bilirrubina no líquido amniótico foi utilizada para determinar a gravidade da hemólise fetal. Entretanto, este procedimento determina riscos para o feto. A dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal, por meio do pico de velocidade sistólica, tem sido utilizada para a detecção de anemia fetal grave, por ser método não invasivo e com alta sensibilidade e especificidade. Neste contexto, realizamos revisão sobre doença hemolítica perinatal, com ênfase nos métodos diagnósticos.

**PALAVRAS-CHAVE:** hidropsia fetal, ultrassonografia, efeito doppler.

### ABSTRACT

Perinatal hemolytic disease occurs when any fetal blood group antigenic factor inherited from the father is not recognized by the mother. Antepartum or intrapartum fetal-maternal transfusion may stimulate an immune reaction in the pregnant. These maternal immune reactions also can occur from blood product transfusion. Depending on the degree of antigenicity and the amount and type of antibodies involved, the transplacental passage may lead to hemolytic disease in the fetus and neonate. Undiagnosed and untreated perinatal hemolytic disease can lead to perinatal morbidity and mortality. Fetuses at risk for severe anemia are identified on the basis of the mother's obstetrical history and maternal serum antibody levels. Amniocentesis for the determination of bilirubin levels in amniotic fluid has been used to determine the severity of fetal hemolysis. However, this procedure carries risks to the fetuses. Doppler velocimetry of the fetal middle cerebral artery by the calculation of peak systolic velocity has been used because it is a noninvasive diagnostic method with high sensitivity and specificity for the detection of severe fetal anemia. In this context, we performed a review of perinatal hemolytic disease, with emphasis on diagnostic methods.

**KEY-WORDS:** hydrops fetalis, ultrasonography, doppler effect.

### INTRODUÇÃO

Ocorre hemorragia feto-materna quando há passagem de sangue fetal para a circulação materna. Na presença de incompatibilidade sanguínea materno-fetal, existe a possibilidade do

desenvolvimento da doença hemolítica perinatal (DHPN)<sup>1</sup>. Apesar das medidas preventivas existentes para se evitar o desenvolvimento de DPHN, observa-se incidência considerável, sendo descrito 1 a 6 casos por 1000 nascidos vivos<sup>2</sup>.

1- UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG).  
SPECTRO IMAGEM - CLÍNICA DE ULTRASSONOGRRAFIA E  
DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DE CAMPINA GRANDE

2- UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

3- UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

ANTONIO GADELHA DA COSTA

RUA DUQUE DE CAXIAS, 523. SALA 505

CENTRO MÉDICO SAN RAPHAEL - BAIRRO PRATA

CAMPINA GRANDE - PB - CEP: 58400-506 - FONE: (83) 33213284

E-MAIL:GADELHAMAIL@YAHOO.COM.BR

Nesta patologia, antígenos fetais inerentes do pai, não reconhecidos pelo organismo materno, ultrapassam a barreira placentária e são captados pelo sistema retículo endotelial da mãe, desenvolvendo-se reação antígeno-anticorpo. Esta reação pode ocorrer de sangramento no leito materno-fetal, tanto no período anteparto quanto no intraparto. Além disso, a gestante também pode ser sensibilizada devido a produtos de transfusão sanguínea. Em gestações futuras, anticorpos formados na gestante ultrapassam a barreira placentária para o feto. Dependendo do grau e do tipo de antigenicidade, desenvolve-se doença hemolítica no feto e/ou neonato que, se não diagnosticada e tratada, ocasiona hidropsia e morte fetal<sup>3</sup>.

A hidropsia fetal é importante causa de morbidade e mortalidade perinatal, causada pelo acúmulo de líquido intersticial. A reação imunológica que ocorre no feto leva a alterações fetais caracterizadas por ascite, hepatoesplenomegalia, edema subcutâneo, cardiomegalia, derrame pericárdico, derrame pleural e morte fetal<sup>4</sup>.

Devido à importância desse tema e tendo em vista os novos métodos de diagnóstico da anemia fetal, o objetivo desse artigo é realizar revisão sobre a avaliação materna e fetal na DHPN, enfatizando a ultrassonografia e dopplerverlocimetria.

#### AVALIAÇÃO DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL ANTES DA DOPPLERVELOCIMETRIA

Antes do uso da dopplerverlocimetria, a DHPN era avaliada pela anamnese materna e paterna, exames hematológicos e amniocentese para o estudo do líquido amniótico. Por meio da anamnese materna e paterna, investigam-se os grupos sanguíneos e fator Rh da mãe e do pai. Na presença de incompatibilidade sanguínea, as gestantes eram encaminhadas para centros de referência devido à possibilidade do desenvolvimento de anemia fetal grave. Para o diagnóstico de fetos com anemia grave utilizava-se amniocentese e o estudo do líquido amniótico, que avaliava, por meio da densidade óptica a 450 nm, o grau de bilirrubina no líquido amniótico, decorrente da hemólise fetal. A decisão para iniciar esse procedimento invasivo baseava-se nos títulos de anticorpos maternos, obtidos pelo teste de Coombs indireto. Outro exame utilizado para relatar o grau de anemia fetal era a cordocentese pelo estudo da hemoglobina do feto. Esses procedimentos invasivos são de risco para o feto<sup>5</sup>.

#### UTILIDADE DA ULTRASSONOGRRAFIA MODO B NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

A ultrassonografia modo B é indicada para avaliar fetos com hidropsia fetal. Por este método é possível verificarmos a presença de edema de face, couro cabeludo, mão e pés, como também, derrame pericárdico e pleural, sendo este, o último a desaparecer após a terapia<sup>6</sup>.

Outra indicação da ultrassonografia modo B é o exame da placenta, tendo em vista que, observa-se, na DHPN, aumento da espessura placentária acima dos valores das curvas de normalidade. Considera-se aumento placentário quando a medida da espessura placentária está acima de 10 mm do correspondente à idade gesta-

cional na qual se está avaliando<sup>7</sup>.

Enfatiza-se, também, a utilidade da ultrassonografia bidimensional na DHPN para guiar procedimentos invasivos, tais como a amniocentese e cordocentese.

#### AMNIOCENTESE E CORDOCENTESE NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

Amniocentese e cordocentese foram os dois métodos invasivos mais utilizados para avaliação e terapia de fetos com anemia fetal. Em 2000, Mari et al.<sup>8</sup> relataram que a amniocentese foi utilizada para a detecção da DHPN nos últimos 40 anos e a cordocentese para a detecção e terapia desta patologia nos últimos 16 anos. Entretanto, estes métodos são de risco para o feto.

Em relação à avaliação pela amniocentese, sabe-se que a hemólise fetal, decorrente da reação antígeno-anticorpo, ocasiona acúmulo de bilirrubina no líquido amniótico, de modo que o nível de bilirrubina correlaciona-se com a gravidade da hemólise. A curva de Liley<sup>9</sup> avalia a densidade do líquido amniótico a 450 nm, determinando o grau de hemólise fetal. Por meio da amniocentese, obtia-se o líquido amniótico e fazia-se o estudo pela densidade óptica a 450 nm após a 27ª semana de gestação<sup>9</sup>. A amniocentese realizada antes da 27ª semana de gestação tinha menos sucesso na avaliação do grau de anemia fetal<sup>10</sup>.

A cordocentese surgiu com o intuito de ser utilizada na avaliação invasiva fetal<sup>11</sup>. Além de ser indicada para a detecção de anemia fetal ela também passou a ser utilizada para a realização de transfusão intrauterina em fetos aloimunizados<sup>12</sup>. Ela relata o grau real de anemia fetal, entretanto, está associada à infecção, sangramento, bradicardia fetal, rotura pré-termo de membranas e morte fetal<sup>13</sup>. Além disso, em 2000, Mari et al.<sup>8</sup> relataram que a maioria dos fetos nos quais são realizados cordocentese não tem anemia grave.

#### DOPPLERVELOCIMETRIA NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

Vários estudos têm enfatizado a aplicabilidade da dopplerverlocimetria na anemia fetal como método não invasivo e sem risco para o feto, comparada à amniocentese e à cordocentese<sup>8,14,15</sup>.

A dopplerverlocimetria na artéria cerebral média tem sensibilidade e especificidade superior à amniocentese e ao estudo do líquido amniótico pela densidade óptica a 450 nm para a detecção de anemia fetal grave. Além disso, por ser método não invasivo, a dopplerverlocimetria minimiza os riscos fetais que podem ocorrer com a realização da amniocentese e cordocentese<sup>16</sup>.

A avaliação de fetos anêmicos pela dopplerverlocimetria é feita pela determinação do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média fetal. Este vaso é escolhido porque, devido à localização anatômica é possível obter-se ângulos de insonação entre o feixe sonoro e o vaso estudado adequados, adquirindo-se valores fidedignos dos parâmetros dopplerverlocimétricos<sup>17,18</sup>. Os valores dopplerverlocimétricos do pico de velocidade sistólica são aceitos quando se usa ângulo de insonação abaixo de 60°. Na artéria cerebral média fetal, devido à localização anatômica é possível obter-se ângulo de insonação baixo de 20°<sup>19</sup> (Figura 1).

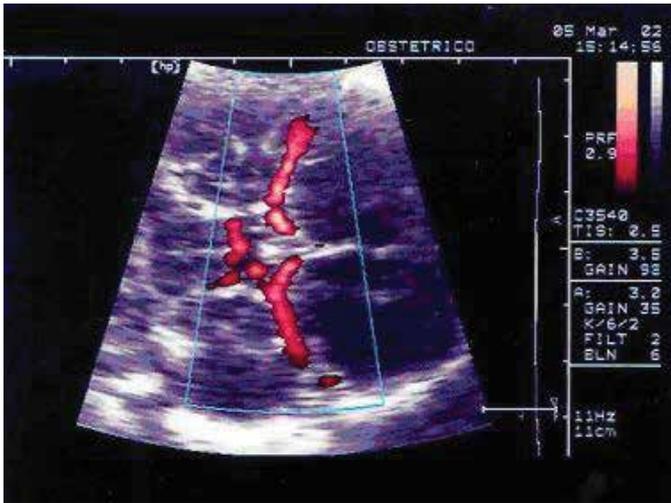


Figura 1: Dopplervelocimetria na artéria cerebral média fetal para aquisição do pico de velocidade sistólica

Observa-se aumento do pico de velocidade sistólica na DHPN. A explicação para este aumento é que na anemia fetal ocorre diminuição da viscosidade sanguínea com aumento do débito cardíaco e, conseqüentemente, aumento deste parâmetro dopplervelocimétrico<sup>14</sup>.

Em 2000, Mari et al.<sup>8</sup> relataram sensibilidade de 100% e falso positivo de 12% para a predição de anemia fetal moderada e grave pela dopplervelocimetria na artéria cerebral média do feto. Para esta mesma condição, Zimmerman et al.<sup>20</sup> relataram sensibilidade de 87%, especificidade de 87%, valor preditivo positivo de 53% e valor preditivo negativo de 98%.

Comparando a sensibilidade e especificidade na detecção de anemia fetal grave pela dopplervelocimetria na artéria cerebral média do feto e pela avaliação da densidade óptica do líquido amniótico, Oepkes et al.<sup>16</sup> observaram sensibilidade de 88% e especificidade de 82% pela dopplervelocimetria. Quando utilizado o estudo da densidade óptica do líquido amniótico a 450 nm para a detecção de anemia fetal grave, a sensibilidade foi de 76% e a especificidade 77%.

Portanto, verifica-se que a dopplervelocimetria é método melhor do que a amniocentese pelo estudo do líquido amniótico pela densidade óptica a 450 nm na avaliação de fetos anêmicos, na DHPN. A dopplervelocimetria, além de ser método não invasivo, tem sensibilidade e especificidade superior ao estudo do líquido pela densidade óptica a 450 nm<sup>16</sup>.

Em 2000, Mari et al.<sup>8</sup> relataram que cerca de 70% dos fetos que fazem cordocentese pelo protocolo tradicional não são anêmicos ou têm anemia leve. Além disso, a avaliação de fetos com DHPN por meio do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média fetal minimiza os riscos decorrentes de métodos invasivos como amniocentese e cordocentese. Concordando com estes relatos, Zimmermann et al.<sup>20</sup> acrescentaram que o uso do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média fetal evita a cordocentese na maioria das pacientes com DHPN.

Torna-se importante saber como se utiliza a dopplervelocimetria na artéria cerebral média fetal na DHPN.

O ponto de corte do pico de velocidade sistólica, a partir do qual os fetos são considerados com anemia fetal grave,

é baseado nos valores da hemoglobina fetal de fetos com anemia grave. Para cada pico de velocidade sistólica há o correspondente valor da hemoglobina fetal. A maioria dos estudos relata que os fetos com anemia fetal grave apresentam pico de velocidade sistólica acima 1,5 múltiplo da mediana ou 1,5 desvio padrão das curvas de normalidades<sup>16,20</sup> (Tabelas 1 e 2). O ponto de corte para anemia fetal também podem ser obtidos nos programas de cálculo do grau de anemia fetal, existentes na rede mundial de computadores.

Tabela 1 – Percentis 5, 25, 50, 75 e 95 da velocidade sistólica máxima na artéria cerebral média fetal (VSACM) entre a 22<sup>a</sup> e a 38<sup>a</sup> semana de gestação.

Idade gestacional (semanas)	Percentis do VSACM (cm/s)				
	5	25	50	75	95
22	16,70	22,00	26,30	29,65	40,80
26	23,76	30,00	33,70*	37,80	46,95
30	32,09	38,10	43,80*	46,35	55,17
34	28,97	47,30	52,90*	61,05	73,04
38	33,09	51,55	57,70*	67,75	97,80

n = 33 fetos em cada idade gestacional. p < 0,001 para a análise de todas as semanas (ANOVA). \* p < 0,05 (Contrast).  
Fonte: Gadelha et al., Ultrasound in Medicine & Biology, 2005

Tabela 2 – Médias e desvios padrão da velocidade sistólica máxima na artéria cerebral média (VSACM) entre a 22<sup>a</sup> e a 38<sup>a</sup> semana de gestação.

Média e desvios padrão da VSACM (cm/s)	Idade gestacional (semanas)				
	22	26	30	34	38
Média	26,13	34,18*	42,78*	53,65*	59,54*
Desvio padrão	5,73	5,97	6,67	11,40	15,96

33 fetos em cada idade gestacional. P < 0,001 para a análise de todas as semanas (ANOVA). \* P < 0,05 (Contrast test).  
Fonte: Gadelha et al., Ultrasound in Medicine & Biology, 2005

33 fetos em cada idade gestacional. P < 0,001 para a análise de todas as semanas (ANOVA). \* P < 0,05 (Contrast test).

Fonte: Gadelha et al., Ultrasound in Medicine & Biology, 2005

## PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

Ao se considerar a dopplervelocimetria na detecção de fetos anêmicos, os serviços tornam o protocolo para avaliação da DHPN mais simples e com menor risco fetal. A dopplervelocimetria, por ser método diagnóstico não invasivo, com sensibilidade e especificidade alta, passa a ser utilizado em substituição à amniocentese e cordocentese, minimizando os riscos fetais<sup>16</sup>.

De forma objetiva, a propedêutica na DHPN seria realizada pela história de sensibilização em gestações anteriores, teste de Coombs indireto, ultrassonografia modo B e dopplervelocimetria na artéria cerebral média, por meio da aquisição do

pico de velocidade sistólica<sup>14</sup>.

Pacientes com grupo sanguíneo possível de se desenvolver DHPN devem ser investigadas pela dosagem do Coombs indireto. Valores do Coombs indireto abaixo de 1/8 repete-se o exame e realiza-se a ultrassonografia modo B para afastar a existência de hidropsia fetal. Se o Coombs indireto estiver acima de 1/8, estende-se a avaliação da doença fetal utilizando a dopplervelocimetria<sup>14,21</sup>.

A primeira ultrassonografia modo B deve ser realizada na idade gestacional de 17 a 18 semanas, tendo em vista que a morte fetal ou desenvolvimento de hidropsia não ocorre antes dessa época da gestação, provavelmente porque o sistema retículoendotelial fetal é imaturo para resultar numa reação antígeno-anticorpo. Essa avaliação deve ser repetida a cada 1 a 2 semanas de gestação no intuito de se detectar hidropsia fetal<sup>14</sup>.

A dopplervelocimetria na artéria cerebral média do feto é realizada para se predizer a anemia fetal grave pelos valores do pico de velocidade sistólica. Dependendo dos valores deste parâmetro dopplervelocimétrico, indica-se a cordocentese<sup>14,16</sup>.

Desta forma, a indicação para cordocentese e transfusão fetal intra-útero é baseada nos valores do pico de velocidade sistólica. Ela só é indicada se houver ascite fetal ou se o pico de velocidade sistólica está acima 1,5 múltiplo da mediana 8,22 ou acima 1,5 desvio padrão<sup>14</sup>.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Apesar das medidas preventivas utilizadas na DHPN, a incidência desta patologia na gestação ainda é considerada.

Antes da utilização da dopplervelocimetria na DHPN, a propedêutica desta patologia era feita pela anamnese materna e paterna, dosagem do Coombs indireto, ultrassonografia modo B e por métodos invasivos, como a amniocentese e a cordocentese.

A dopplervelocimetria veio substituir a amniocentese, reduzindo os riscos fetais decorrentes deste método, diminuindo-se, também, o número de cordocenteses utilizadas para transfusão fetal.

A cordocentese para transfusão fetal intra-útero passa a ser realizada, não mais baseada nos resultados obtidos pelo estudo do líquido amniótico pela curva de Liley<sup>9</sup>, mas de acordo com os valores do pico de velocidade sistólica encontrados em fetos com anemia grave.

#### REFERÊNCIAS:

- Zizka Z, Calda P, Zlatohlavkova B, Haakova L, Cerna M, Jirasek JE, Fait T, Hajek Z, Kvasnicka J. Massive fetomaternal transplacental hemorrhage as a perinatology problem, role of ABO fetomaternal compatibility—case studies. *Med Sci Monit* 2001;7:308-11.
- Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:600-11.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 75: management of alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2006;108:457-64.
- Joshi DD, Nickerson HJ, McManus MJ. Hydrops fetalis caused by homozygous alpha-thalassemia and Rh antigen alloimmunization: report of a survivor and literature review. *Clin Med Res* 2004;2:228-32.
- Saade GR. Noninvasive testing for fetal anemia. *N Engl J Med* 2000;342:52-3.
- Harman CR. Specialized applications of obstetric ultrasound: management of the alloimmunized pregnancy. *Semin Perinatol* 1985;9:184-97.
- Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K, Berkowitz RL. The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh- and Kell-immunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1988;71:393-8.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. 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.
- Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
- Nicolaidis KH, Rodeck CH, Mibashan RS, Kemp JR. Have Liley charts outlived their usefulness? *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:90-4.
- Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:655-60.
- Daffos F, Forestier F, Kaplan C, Cox W. Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:939-46.
- Ghidi A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1339-44.
- Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaidis KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:432-6.
- Berkley EM, Rappaport VJ, Hurley TJ. Discordant Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity Doppler Studies in a Fetus With RhD Alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2007;110:493-5.
- Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HH, Ohlsson A, Ryan G; DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156-64.
- Gadelha Da Costa A, Mauad Filho F, Spara P, Barreto Gadelha E, Vieira Santana Netto P. Fetal hemodynamics evaluated by Dopplervelocimetry in the second half of pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:1023-30.
- Gadelha-Costa A, Spara-Gadelha P, Mauad-Filho F, Gadelha EB. The maximum systolic velocity increases in middle cerebral artery of normal fetus from 22nd to 38th week of gestation. *Acta Med Port* 2006;19:105-8.
- Burns PN. Hemodynamics. In: Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT. *Clinical applications of Doppler ultrasound*. 2nd ed., New York: Raven Press;1995. p. 35-98.
- Zimmerman R, Carpenter RJJ, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG* 2002;109:746-52.
- Duarte G, Cunha SP, Mauad Filho F et al. Doença hemolítica perinatal. In: \_\_\_\_\_ - *Protocolos de Condutas em Gestação de Alto Risco*. 3a ed., Ribeirão Preto: FUNPEC Editora; 2003. p. 143-50.
- Nishie EN, Brizot ML, Liao AW, Carvalho MH, Toma O, Zugaib M. A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:214-9.