

Hemorragia Feto-Materna Grave Como Causa de Encefalopatia Hipoxico-Isquémica

Severe Fetomaternal Haemorrhage as Cause of Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy

Lígia M. Ferreira¹, Inês M. Coutinho², Elsa Lima Teixeira³, Patrícia Lapa⁴

1. Serviço de Pediatria, Hospital de São Teotónio, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

2. Serviço de Obstetria A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3. Serviço de Pediatria, Hospital CUF Viseu, Viseu, Portugal

4. Serviço de Neonatologia A, Unidade de Gestão Intermédia Materno-Fetal, Maternidade Daniel de Matos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2018;49:57-61

DOI: 10.21069/APP.2018.10500

Resumo

A hemorragia feto-materna é a passagem de sangue fetal para a circulação materna e ocorre na maioria das gestações de forma insignificante. Quando a hemorragia é acentuada, pode associar-se a morbimortalidade fetal e neonatal importante. Apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido de termo, sexo feminino, de gravidez sem intercorrências até dois dias antes do parto, quando a grávida notou diminuição dos movimentos fetais, tendo sido realizada cesariana emergente no dia da admissão no serviço de urgência, por sofrimento fetal agudo. O recém-nascido apresentou-se pálido, verificando-se posteriormente, anemia acentuada (hemoglobina 2,9 g/dL), choque hipovolémico e encefalopatia hipoxico-isquémica. Perante uma anemia neonatal grave e excluídas as hipóteses de hemólise e descolamento de placenta, evocou-se o diagnóstico de hemorragia feto-materna, confirmado por citometria de fluxo (7,9% de hemoglobina fetal no sangue materno).

Os autores pretendem realçar que apesar da hemorragia feto-materna grave ser uma causa rara de anemia neonatal, pode manifestar-se como sofrimento fetal agudo, com morbidade significativa.

Palavras-chave: Anemia, Neonatal; Complicações na Gravidez; Hipoxia-Isquemia Encefálica; Recém-Nascido; Sofrimento Fetal; Transfusão Feto-Materna

Abstract

Fetomaternal haemorrhage consists in the transmission of fetal blood to the mother's bloodstream. It occurs in most pregnancies with no apparent clinical significance. However, large volumes of fetomaternal haemorrhage can be associated with important fetal and neonatal morbidity and mortality. The authors report the case of a term female newborn, from a pregnancy that was uneventful until two days before delivery, when the mother noticed a decrease in fetal movements. Acute fetal distress was confirmed on the day of admission to the emergency department and an emergent caesarean section was performed. The newborn presented very pale, with severe anaemia (haemoglobin 2.9 g/dL), hypovolemic shock and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Haemolysis and placental abruption were ruled out and a diagnosis of fetomaternal haemorrhage was made, confirmed by flow cytometry revealing 7.9% of fetal haemoglobin in the maternal blood. The authors emphasise that although severe fetomaternal haemorrhage is a rare cause of neonatal anaemia, this condition may present as acute fetal distress with significant morbidity.

Keywords: Anaemia, Neonatal; Fetal Distress; Fetomaternal Transfusion; Hypoxia-Ischaemia, Brain; Infant, Newborn; Pregnancy Complications

Introdução

A hemorragia feto-materna (HFM) é a transferência de sangue fetal para a circulação materna antes ou durante o parto.¹⁻³ Ocorre em quase todas as gestações em pequenos volumes (inferiores a 1 mL), sem tradução clínica fetal ou materna.⁴⁻⁶ Contudo, a transfusão de mais de 30 mL pode associar-se a morbimortalidade fetal e neonatal.^{4,7}

A maioria dos casos de HFM é de etiologia desconhecida, espontânea e envolve, predominantemente, gestações não complicadas, perto do termo.^{1,3,7}

As manifestações clínicas são variáveis, dependendo do volume e rapidez de instalação da transfusão.⁸ O diagnóstico é, frequentemente, pós-natal, sendo a única manifestação a palidez cutânea ao nascimento.¹ Nalguns casos, os efeitos da HFM podem ser catastróficos, resultando em morte fetal, nado-morto ou anemia neonatal grave.^{1,5,9}

Perante a suspeita de HFM, a confirmação deve ser obtida através de um teste que identifica glóbulos vermelhos fetais na circulação materna.⁷

Os autores apresentam um caso clínico de HFM significativa, cujo diagnóstico foi evocado apenas após o parto, num recém-nascido (RN) que apresentou anemia neonatal grave e encefalopatia hipoxico-isquémica (EHI). Também é feita uma breve revisão da literatura sobre esta patologia.

Caso Clínico

RN do sexo feminino e idade gestacional de 37 semanas e 6 dias. Mãe de 31 anos, saudável, primigesta e com grupo sanguíneo A Rh positivo. Gravidez vigiada desde o primeiro trimestre e sem intercorrências até dois dias antes do parto, altura em que a grávida notou diminuição dos movimentos fetais. Quando recorreu ao serviço de urgência, no dia do parto, a grávida apresentava-se apirética, normotensa, com toque vaginal a revelar um colo posterior formado e fechado e tónus uterino normal. O registo cardiotocográfico revelou um traçado fetal patológico com ausência de reatividade e variabilidade e sem registo de movimentos fetais. A ecografia evidenciou um perfil biofísico fetal de 2 pontos numa escala de 0-10. Constatado sofrimento fetal agudo, foi realizada uma cesariana emergente, onde se verificou líquido amniótico meconial e placenta sem sinais de descolamento. A gasimetria do cordão umbilical revelou um pH de 7,08 e um excesso de bases de -14 mmol/L.

Ao nascimento, o RN, com peso de 3500 g, não apresentava anomalias congénitas evidentes, encontrava-se bradicárdico, hipotónico, em apneia e com palidez cutâneo-mucosa acentuada, tendo necessitado de reanimação com intubação e ventilação invasiva. O índice de Apgar foi de 1/5/6 ao primeiro, quinto e 10º minutos, respetivamente. Foi transferido, em ventilação mecânica invasiva, para a unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) e iniciou arrefecimento passivo. À entrada na UCIN, apresentava-se taquicárdico, hipotenso e com necessidade de ventilação invasiva, com fração inspirada de oxigénio (FiO_2) máxima de 50% para saturação periférica de oxigénio superior a 90%. O exame físico, para além da palidez cutâneo-mucosa e de hipotonia generalizada, não revelou outras alterações.

A gasometria venosa na admissão na UCIN revelou acidose metabólica grave com pH 6,83, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) 59,3 mmHg, bicarbonato (HCO_3^-) 10,1 mmol/L, excesso de bases -23 mmol/L, lactato 20 mmol/L, bilirrubina total 1,9 mg/dL e anemia grave com hemoglobina de 2,6 g/dL e hematócrito de

8,1%. A anemia foi confirmada por hemograma, com hemoglobina de 2,9 g/dL, hematócrito de 10,4%, leucócitos de $14,4 \times 10^3$ células/ μ L e plaquetas de 157×10^3 células/ μ L. O grupo sanguíneo do RN era O Rh positivo com teste de antiglobulina direta negativo.

Dada a clínica de choque hipovolémico com anemia grave e acidose metabólica, iniciou, imediatamente na UCIN, expansão de volume com soro fisiológico e posteriormente, quando disponibilizada, transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos (15 mL/kg). Necessitou de perfusão de bicarbonato de sódio e suporte inotrópico com dobutamina e dopamina.

Verificada a presença de EHI com critérios para realização de hipotermia induzida (mais do que um critério A e o critério B – alteração do estado de consciência associado a hipotonia e sucção fraca; escala de Thompson de 11), foi transferido para o centro de referência, onde cumpriu este protocolo durante 72 horas. Apresentou um episódio suspeito de convulsão no primeiro dia, que não repetiu após dose única de fenobarbital. O eletroencefalograma realizado ao quinto dia de vida não revelou alterações significativas.

Foi extubado ao quinto dia, sem intercorrências. Apresentou lesão renal aguda, hipomagnesemia e hipocalcemia transitórias. A acidose metabólica e hiperlactacidemia iniciais foram progressivamente corrigidas, com resolução total a partir do terceiro dia. Realizou, no total, 30 mL/kg de transfusão de glóbulos vermelhos com aumento da hemoglobina de 2,9 g/dL para 13 g/dL no sétimo dia.

Pelo quadro de anemia neonatal grave, sem causa aparente, foi evocado o diagnóstico de HFM. Esta foi confirmada por citometria de fluxo no sangue materno, que revelou 7,9% de hemoglobina fetal, correspondendo a um volume de sangue fetal transfundido de cerca de 395 mL (112 mL/kg), traduzindo uma HFM maciça.

Realizou ressonância magnética crânio-encefálica no sétimo dia, que revelou lesões corticais bilaterais envolvendo preferencialmente a profundidade das circunvoluções, com maior expressão a nível insular e temporal médio / posterior, padrão lesional compatível com insulto moderado, do tipo hipoxia parcial prolongada, eventualmente por hipotensão.

O RN evoluiu, globalmente, de uma forma favorável ao longo do internamento, tendo tido alta ao 10º dia de vida com exame físico, incluindo exame neurológico, sem alterações.

Atualmente, mantém-se em seguimento em consulta de risco biológico e ao ano de vida não apresenta alterações no exame neurológico e tem um desenvolvimento psicomotor adequado à idade.

Discussão

A passagem de sangue da circulação fetal para a materna é um evento obstétrico comum que, na maioria das gestações, ocorre num volume ínfimo.⁴ No entanto, a HFM pode atingir grandes proporções com risco de vida potencial para o feto ou RN.⁸

Embora não haja uma definição universalmente aceite sobre o volume de eritrócitos fetais que constitui uma HFM, é frequentemente utilizado o valor de 30 mL para a definição de HFM grave. Alguns estudos utilizam volumes de 80 mL ou 150 mL para definir HFM maciças.^{5,6} O ideal seria estimar a percentagem do volume de sangue fetal transfundido em relação ao volume de sangue fetoplacentário total, que varia de acordo com o peso fetal e a idade gestacional. Nas gestações de termo, este volume varia entre 80-125 mL/kg.⁶ Uma HFM de 20 mL/kg, que representa cerca de 20% do volume de sangue fetoplacentário, tem sido considerada uma HFM maciça.^{3,7}

A patogénese da HFM não é totalmente conhecida, mas tem sido atribuída a uma disrupção da integridade da barreira placentária.^{2,3,6,7}

Alguns fatores de risco conhecidos incluem as manobras de versão cefálica externa, o traumatismo abdominal, a amniocentese, a gravidez gemelar monocoriônica monoamniótica, a pré-eclâmpsia, tumores ou anomalias vasculares placentares. No entanto, em cerca de 80% dos casos de HFM significativa não se identifica qualquer causa.^{5-7,10}

A HFM grave ocorre principalmente no segundo ou terceiro trimestre, maioritariamente em gestações não complicadas, perto do termo, estando, por vezes, associada a diminuição dos movimentos fetais, traçado cardíaco fetal patológico (habitualmente com padrão sinusoidal) e perfil biofísico fetal baixo em avaliação ecográfica.^{1,7,8} No caso clínico descrito, verifica-se que, apesar de inespecíficos, estavam presentes estes sinais clássicos associados à HFM.

As manifestações clínicas estão diretamente relacionadas não só com o volume, mas também com a rapidez de instalação da hemorragia.^{1,9}

Nos casos de hemorragia prolongada durante a gravidez, a anemia progride lentamente, dando ao feto a possibilidade de desenvolver mecanismos compensatórios de hematopoiese fetal e regulação do volume intravascular.¹¹ O diagnóstico é frequentemente pós-natal e estes RN podem apresentar-se com palidez cutânea como única manifestação.¹

Os sintomas iniciais da HFM aguda são muitas vezes subtis e inespecíficos.⁹ Neste tipo de hemorragia, a perda de sangue rápida é seguida por hipoxia perinatal

e morte intrauterina ou anemia grave com hipoxia ao nascimento.¹

Muitas são diagnosticadas retrospectivamente, depois da ocorrência de uma morte fetal ou se o RN apresenta sinais compatíveis com sofrimento *in utero* inexplicado. Nos casos de anemia descompensada, o feto pode desenvolver insuficiência cardíaca e hidropsia fetal. A tríade de diminuição dos movimentos fetais, padrão sinusoidal do ritmo cardíaco fetal e hidropsia são sinais de anemia grave associada a HFM maciça, mas esta combinação é uma apresentação tardia da doença.^{5,7,9} Ao nascimento, os recém-nascidos com HFM grave, apresentam-se, muitas vezes, pálidos, com choque hipovolémico e dificuldade respiratória. Além disso, pode existir acidose metabólica grave, que pode agravar uma hipertensão pulmonar. O RN pode parecer hidrópico ou ter evidências de insuficiência cardíaca, como hepatomegalia ou cardiomegalia. A disfunção do sistema nervoso central é comum, tendo sido relatados casos de EHI, enfarte cerebral, hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular.⁹

Perante a suspeita de HFM, o sangue materno deve ser testado para verificar a presença de glóbulos vermelhos fetais.^{7,9,12} Atualmente, estão disponíveis dois tipos de exames, o teste de Kleihauer-Betke e a citometria de fluxo. Ambos são baseados na identificação de hemoglobina F e medem a quantidade de sangue fetal na circulação materna num dado momento.⁷ O primeiro teste baseia-se no princípio de que a hemoglobina F é resistente quando exposta a uma solução ácida, comparativamente com os eritrócitos adultos. É demorado e pode subestimar (idade gestacional avançada) ou sobrestimar (persistência hereditária de hemoglobina F na mãe, anemia falciforme, talassemia beta) o volume da hemorragia. A citometria de fluxo é um teste quantitativo, que se baseia no número de células fetais marcadas com anticorpos monoclonais, medido pela intensidade da imunofluorescência. É mais preciso e mais rápido do que o anterior.^{5,7}

O cálculo do volume equivalente de HFM a partir destes testes depende da fórmula utilizada.¹² Uma das mais vulgarmente empregues, calcula o volume da HFM multiplicando a percentagem de células sanguíneas fetais por 5000 (volume médio de sangue materno, em mL).^{5,7,12}

Relativamente ao tratamento, importa realçar que, se o diagnóstico for feito em tempo útil, podem ser tomadas algumas medidas terapêuticas que reduzem significativamente a morbimortalidade. Estas atitudes passam pela transfusão intrauterina, nas gestações pré-termo, ou pela realização de uma cesariana emergente, com transfusão neonatal imediata, nas gestações perto do termo.^{5,7,8} Ao nascimento, a anemia deve ser corrigida

lentamente, para evitar sobrecarga de volume, recorrendo a concentrado de glóbulos vermelhos, mais facilmente disponível, ou a exsanguineotransfusão com sangue total, em casos selecionados.⁹

O prognóstico depende do volume da hemorragia e do tempo de instalação da mesma. As taxas de morbimortalidade descritas na literatura são muito variáveis.⁷ Um estudo francês que incluiu 48 casos, considerou HFM maciça um volume de 20 mL e registou 12,5% de nados-mortos, 8,3% de partos prematuros induzidos, 18,7% de internamentos em UCIN e 10,4% de transfusões pós-natais. Nos casos de hemorragias superiores a 80 mL/kg, dois terços dos fetos morreram.^{1,6,7,10} Quanto às consequências a longo prazo, no mesmo estudo, 31 das 42 crianças sobreviventes foram acompanhadas até aos 6 anos, e nenhuma delas apresentou sequelas neurológicas a longo prazo.^{6,7,10}

Contudo, uma vez que há pouca literatura disponível sobre este tema, a incidência real de lesões neurológicas após HFM é desconhecida.

No caso apresentado, perante um feto, de termo, em aparente sofrimento fetal foi realizada uma cesariana emergente, como indicado. Ao nascimento, foi notado imediatamente um RN muito pálido, constatando-se, posteriormente, a presença de anemia neonatal grave, choque hipovolémico, acidose metabólica e EHI. Perante esta situação de anemia acentuada, foi solicitada uma transfusão de glóbulos vermelhos, que, neste caso, foi disponibilizada em tempo útil. Excluídas as hipóteses de anemia por hemólise e de descolamento da placenta, a hipótese de HFM tornou-se mais evidente face a uma anemia neonatal tão grave. Assim, foi realizada uma citometria de fluxo no sangue materno que confirmou esta suspeita, com um volume estimado de HFM de 395 mL (cerca de 110 mL/kg do peso do RN), o que evidencia uma HFM maciça.

No presente caso, confirmou-se a existência de EHI, com critérios para efetuar hipotermia induzida, nomeadamente, três critérios A e encefalopatia moderada a grave (escala de Thompson > 7),^{13,14} que realizou sem intercorrências. Ao ano de idade, a lactente não apresenta lesão neurológica aparente e mostra um desenvolvimento psicomotor adequado à idade. No entanto, será importante manter uma vigilância regular desta criança a longo prazo, com avaliação formal do desenvolvimento. Cabe salientar que este caso representa um dos poucos casos relatados de sobreviventes em que o valor de hemoglobina inicial era inferior a 3 g/dL.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- A hemorragia feto-materna clinicamente significativa é rara e o diagnóstico é, frequentemente, realizado apenas no período pós-natal.
- A hemorragia feto-materna pode revelar-se como um quadro de sofrimento fetal agudo, com morbilidade perinatal significativa, e que se pode manifestar como morte fetal ou neonatal, choque hipovolémico, dificuldade respiratória ou encefalopatia hipoxico-isquémica.
- Perante um caso de anemia neonatal grave, e excluídas outras causas mais frequentes, o diagnóstico de hemorragia feto-materna deve ser evocado e confirmado pelo teste de Kleihauer-Betke ou citometria de fluxo.
- Uma vez que a anemia neonatal causada pela hemorragia feto-materna pode ser imprevisível, só sendo diagnosticada, frequentemente, após o parto, é difícil uma conduta preventiva, com antecipação de cuidados.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Apresentações e Prémios

Este trabalho foi apresentado como poster com discussão, no 16º Congresso Nacional de Pediatria, Albufeira, 22 a 24 de outubro de 2015.

Correspondência

Lígia M. Ferreira

ligiamnferreira@gmail.com

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Av. Rei D. Duarte, 3504-509 Viseu, Portugal

Recebido: 30/01/2017

Aceite: 13/06/2017

Referências

1. Ruffini E, Bianchi AM, De Petris L, Fares MK, Zorzi G, Carlucci A. Chronic massive fetomaternal hemorrhage in a newborn from immigrants. Clinical and organizational implications. *Pediatr Med Chir* 2012;34:241-3.
2. Singh P, Swanson T. Acute and chronic fetal anemia as a result of fetomaternal hemorrhage. *Case Rep Obstetr Gynecol* 2014;2014:296463.
3. Ahmed M, Abdullatif M. Fetomaternal transfusion as a cause of severe fetal anemia causing early neonatal death: A case report. *Oman Med J* 2011;26:444-6.
4. Barata S, Centeno M, Marques JP, Clode N, Graça LM. Hemorragia feto-materna grave. *Acta Obstet Ginecol Port* 2009;3:169-72.
5. Reis I, Sousa L, Rasteiro C, Rodrigues C, Teles T, Machado H. Fetomaternal hemorrhage: A review after a case report. *J Preg Child Health* 2015;2:197-9.
6. Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2010;115:1039-51.
7. Moise KJ. Massive fetomaternal hemorrhage [consultado em 31 de agosto de 2016]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/massive-fetomaternal-hemorrhage>
8. Lobo AL, Tomás E, Silva FP, Barbot J, Raposo T. Anemia neonatal grave por hemorragia feto-materna. Caso clínico. *Acta Pediatr Port* 2001;32:395-7.
9. Solomon N, Playforth K, Reynolds EW. Fetal-maternal hemorrhage: A case and literature review. *AJP Rep* 2012;2:7-14.
10. Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, Tunes V, Fournier M, Subtil D. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2007;110:256-60.
11. Stroustrup A, Plafkin C. A pilot prospective study of fetomaternal hemorrhage identified by anemia in asymptomatic neonates. *J Perinatol* 2016;36:366-9.
12. Kim YA, Makar RS. Detection of fetomaternal haemorrhage. *Am J Hematol* 2012;87:417-23.
13. Graça A, Pinto F, Vilan A, Dinis A, Sampaio I, Matos C, et al. Hipotermia induzida no tratamento da encefalopatia hipoxico-isquémica neonatal, Consenso Nacional da Secção de Neonatologia 2012 [consultado em 31 de agosto de 2016]. Disponível em: <http://www.spneonatologia.pt>
14. Sousa S, Vilan A. Hipotermia terapêutica na encefalopatia hipoxico-isquémica. *Nascer Crescer* 2011;20:248-54.