

MÔNICA DEOLINDO SANTIAGO¹
CEZAR ALENCAR DE LIMA REZENDE²
ANTÔNIO CARLOS VIEIRA CABRAL³
HENRIQUE VITOR LEITE²
ZILMA NOGUEIRA DOS REIS VITRAL⁴
ISABELA MELO APOCALYPSE⁴

Cálculo do volume de sangue necessário para a correção da anemia fetal em gestantes isoimunizadas

Blood volume calculation required for the correction of fetal anemia in pregnant women with alloimmunization

Artigos originais

Palavras-chave

Anemia/sangue
Isoimunização Rh
Volume sanguíneo
Transfusão de sangue intra-uterina

Keywords

Anemia/blood
Rh isoimmunization
Blood volume
Blood transfusion, intrauterine

Resumo

OBJETIVO: obter uma equação capaz de estimar o volume de concentrado de hemácias a ser infundido para correção da anemia em fetos de gestantes portadoras de isoimunização pelo fator Rh, baseado em parâmetros alcançados durante a cordocentese prévia à transfusão intra-uterina. **MÉTODOS:** em estudo transversal, foram analisadas 89 transfusões intra-uterinas para correção de anemia em 48 fetos acompanhados no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. A idade gestacional mediana, no momento da cordocentese, foi de 29 semanas e a média de procedimentos por feto foi de 2,1. A hemoglobina fetal foi dosada antes e após a cordocentese, sendo verificado o volume de concentrado de hemácias transfundido. Para determinação de uma fórmula para estimar o volume sanguíneo necessário para correção da anemia fetal, tomou-se como base o volume necessário para elevar em 1 g% a hemoglobina fetal (diferença entre a concentração de hemoglobina final e a inicial, dividida pelo volume transfundido) e o volume de quanto seria necessário para se atingir 14 g%, em análise de regressão múltipla. **RESULTADOS:** a concentração da hemoglobina pré-transfusional variou entre 2,3 e 15,7 g%. A prevalência de anemia fetal (Hb ≤ 10 g%) foi de 52%. A equação de regressão obtida para determinação do volume de sangue necessário para alcançar a concentração de Hb de 14 g% foi: volume para transfusão (mL) = 18,2 - 13,4 x hemoglobina pré-transfusão intra-uterina + 6,0 x idade gestacional em semanas. Está fórmula foi estatisticamente significativa (p < 0,0001). **CONCLUSÕES:** o estudo mostrou que é possível estimar o volume transfusional necessário para correção da anemia fetal, baseando-se em parâmetros de fácil obtenção: idade gestacional e valor da hemoglobina pré-transfusional.

Abstract

PURPOSE: to obtain an equation to estimate the volume of red blood cells concentrate to be infused to correct anemia in fetuses of pregnant women with Rh factor isoimmunization, based in parameters obtained along the cordocentesis previous to intrauterine transfusion. **METHODS:** a transversal study analyzing 89 intrauterine transfusions to correct anemia in 48 fetuses followed-up in the Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade de Minas Gerais. The median gestational age at the cordocentesis was 29 weeks and the average number of procedures was 2.1. Fetal hemoglobin was assayed before and after cordocentesis, leading to the volume of transfused red blood cells concentrate. The determination of an equation to estimate the blood volume necessary to correct the fetal anemia was based in the blood volume necessary to raise the fetal hemoglobin in 1 g% (the difference between the final and the initial hemoglobin concentration divided by the transfused volume) and in the volume of the amount necessary to reach 14 g%, in the multiple regression analysis. **RESULTS:** the concentration of pre-transfusion hemoglobin varied between 2.3 and 15.7 g%. The prevalence of fetal anemia (Hb ≤ 10 g%) was 52%. The regression equation obtained in the determination of blood volume necessary to reach the concentration of 14 g% of Hb was: transfusion volume (mL) = 18.2 - 13.4 x pre- intrauterine transfusion hemoglobin + 6.0 x gestational age in weeks. This equation was statistically significant (p < 0.0001). **CONCLUSIONS:** the study has shown that it is possible to estimate the transfusion volume necessary to correct fetal anemia, based on easily obtainable parameters: gestational age and level of pre-transfusion hemoglobin.

Correspondência:

Mônica Deolindo Santiago
Rua Delfino de Souza, 268/504 – Centro
CEP 37200-000 – Lavras/MG
Fone: (35) 3822-6193/ Fax: (35) 3821-2809
E-mail: barbatela@hotmail.com

Recebido

27/7/2007

Aceito com modificações

7/4/2008

Trabalho realizado no Serviço de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹ Médica da Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Professores Associados do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Médicas da Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Introdução

A anemia fetal tem várias etiologias que podem estar relacionadas a um processo imunológico ou não. A doença hemolítica secundária à isoimunização materna pelo fator Rh é ainda a causa mais comum de anemia fetal, apesar de a profilaxia efetiva existir desde 1968 pelo uso da imunoglobulina anti-Rh¹. A profilaxia com a imunoglobulina anti-Rh diminuiu a incidência da isoimunização pelo fator Rh, mas, mesmo nos Estados Unidos e na União Européia, a incidência de isoimunização materna permanece na faixa de 1 a 1,5% devido, principalmente, ao emprego de dose inadequada da imunoglobulina anti-RhD ou à ocorrência de sangramento transplacentário oculto anteparto. Em 10% dessas mulheres imunizadas, os fetos serão gravemente afetados, tornando-se necessário um acompanhamento materno-fetal rigoroso, para que estes sejam precocemente identificados e se decida o momento ideal para intervir, objetivando evitar a anemia grave e, conseqüentemente, a hidropsia fetal².

Devido ao uso insuficiente e inadequado da imunoglobulina, à presença de outros antígenos (Kell, Kidd and Duffy) para os quais ainda não há imunoprofilaxia efetiva, e às causas não imunológicas de anemia fetal como a parvovirose, a hemorragia feto-materna e a transfusão feto-fetal, a anemia fetal continua sendo um problema relevante e, por isso, torna-se necessário conhecer novos meios para diagnóstico e tratamento desta doença^{3,4}.

Antes do advento da ultra-sonografia, os efeitos fetais da isoimunização Rh só eram detectados no momento do nascimento. Hoje, diante de uma gestante Rh negativo sensibilizada, exames propedêuticos são realizados, objetivando diagnosticar precocemente sinais de hemólise fetal, corrigir a anemia por meio da transfusão intra-uterina (TIU) e promover o parto no momento ideal^{5,6}.

A TIU é o único tratamento para correção da anemia fetal e os riscos de sobrecarga de volume ou de transfusão de um volume insuficiente para a correção da anemia seriam evitáveis, caso fosse possível determinar o volume de sangue ideal a ser transfundido, a partir da análise dos dados referentes ao nível de anemia antes do tratamento transfusional e ao aumento na hemoglobina alcançado por cada feto após a transfusão⁷⁻⁹.

Assim, o objetivo desse estudo foi obter uma equação capaz de estimar o volume sanguíneo para correção da anemia em fetos de gestantes portadoras de isoimunização pelo fator Rh, baseado em parâmetros de fácil obtenção no momento da cordocentese.

Métodos

Em um estudo observacional transversal foram avaliadas 89 TIU realizadas em 48 fetos, quanto ao

volume de sangue infundido, valor da hemoglobina pré-transfusional, valor da hemoglobina pós-transfusional e a idade gestacional (IG). As avaliações não resultaram em qualquer intervenção adicional na condução dos casos e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG, ETIC 233/02). As pacientes foram informadas sobre o protocolo de condutas do seguimento pré-natal e foram acompanhadas no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG.

Fetos com indicação de TIU para correção de sua anemia foram incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram: IG, corrigida por exame ecográfico de primeiro trimestre, maior que 20 e menor que 35 semanas; indicação de cordocentese baseada na análise do teste de Coombs indireto (titulação acima de 1:8), na história prévia de eritroblastose fetal e no estudo da doplervelocimetria da artéria cerebral média; e volume corpuscular médio da hemácia maior que 108 fl, indicando que a amostra colhida foi de sangue fetal. Foram excluídos os casos em que havia outras intercorrências clínico-obstétricas (exceto a própria isoimunização), os fetos malformados, os casos em que houve diferença superior a 20% entre o valor dosado pela técnica convencional e o teste rápido bem como os casos em que a diferença entre hemoglobina pré- e pós-transfusional foi menor que 1 g%.

Cada cordocentese que resultou em TIU foi considerada um caso. No período de fevereiro de 2001 a dezembro de 2004, foram acompanhadas 48 pacientes em 89 TIU.

A causa da isoimunização foi unicamente o antígeno D em 64,5% dos casos; em 18,7% dos casos essa foi causada pelos antígenos D e C; e em 16,7% dos casos foi causada pela associação dos antígenos D, C, c, Lea, Kell, Fya, dentre outros. Para duas gestantes a determinação dos anticorpos causadores da sensibilização não foi realizada. A idade materna variou entre 19 e 41 anos (média e mediana de 28 anos). A IG no momento da TIU variou entre 22 e 35 semanas (média de 28,5 semanas e mediana de 29 semanas). A média de procedimentos por feto foi de 2,12. A hidropisia fetal estava presente em 37 (43%) dos casos. O valor da hemoglobina pré-transfusional variou entre 2,3 e 15,7 g%. A prevalência de anemia fetal (Hb ≤ 10 g%) foi de 52%.

A hemoglobina fetal foi avaliada em amostra de 1 mL obtida imediatamente antes e após a TIU. Duas medidas foram realizadas: uma imediata, utilizando-se técnica fotométrica em sistema Hemocue[®], e outra por técnica convencional no laboratório do Hospital das Clínicas. Foram excluídos os casos em que houve diferença superior a 20% entre o valor dosado pela técnica convencional e pela fotométrica, restando 89 casos de TIU. A IG foi calculada em semanas, baseando-se em ultra-sonografia realizada no primeiro trimestre.

Para obter-se uma fórmula matemática para predição do volume a ser transfundido para correção da anemia fetal, realizou-se uma análise de regressão múltipla, envolvendo os seguintes parâmetros: hemoglobina pré-transfusional e IG. A variável resposta proposta foi o volume de concentrado de hemácias (em mililitros) necessário para correção da anemia fetal até o valor final de 14 g%. Tomou-se como base o volume necessário para elevar em 1 g% a hemoglobina fetal (diferença entre a concentração de hemoglobina final e a inicial, dividida pelo volume transfundido) e a estimativa de quanto seria necessário para se atingir 14 g%.

O cálculo amostral de, pelo menos, 73 observações foi baseado em estudo piloto de 30 TIU, nos quais a média amostral para correção da anemia apresentou desvio padrão de 30 mL, expectativa de detecção da diferença de 10 mL, erro alfa 5% e poder do teste 80%. Empregou-se o programa Minitab Inc.[®], versão 1997, e considerou-se significativo se $p < 0,05$.

Resultados

O volume de concentrado de hemácias calculado para se obter um valor de hemoglobina de 14 g/dL variou de 2,9 a 343,3 mL (média 66,8 com desvio padrão de 58,7 mL). Em oito dos 89 casos analisados, apenas uma pequena quantidade de concentrado foi transfundida, pois a TIU foi interrompida após verificado o valor de hemoglobina pré-transfusional superior a 12 g/dL. No entanto, esses casos não foram excluídos do estudo, porque a diferença entre hemoglobina pré- e pós-transfusional foi maior que 1 g%.

Correlacionando-se o grau da anemia fetal nos 89 casos analisados com o volume necessário para corrigi-la (hemoglobina pós-transfusional = 14 g%), verifica-se que 36,2% desse volume são determinados pelo valor inicial da hemoglobina ($R^2 = 36,2\%$). A Figura 1 mostra a equação obtida pela análise de regressão, usada para tentar explicar o volume calculado para correção da anemia (até alcançar 14 g%) em função da hemoglobina pré-transfusional (Hb-pré TIU), isoladamente. A equação obtida foi: volume (mL) = $183,7 - 12,9 \text{ Hb-pré TIU}$. Esta correlação foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

A análise da Figura 2 mostra uma correlação direta entre a IG, em semanas, no momento da transfusão e o volume necessário para a correção da anemia fetal (Hb-pós TIU = 14 g%) e a equação usada para avaliar esta variável foi: volume = $-79,1 + 5,1 \text{ IG}$. Esta correlação foi significativa ($p = 0,008$). Evidencia-se, entretanto, que a IG determina somente 6,6% desse volume ($R^2 = 6,6\%$).

Considerando-se a associação direta entre o valor da hemoglobina pré-transfusional e a IG com o volume necessário para corrigir a anemia fetal (Hb = 14 g%), calculou-se, por meio de uma análise de regressão, a seguinte fórmula para o volume de sangue a ser transfundido em um feto anêmico: volume para transfusão (mL) = $18,2 - 13,4 \times \text{hemoglobina pré-TIU} + 6,0 \times \text{IG em semanas}$. Esta equação foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$, $R^2 = 46,2\%$).

Esta foi a equação múltipla com melhor poder de explicação, na qual R^2 evidencia que 46,2% do volume necessário para corrigir a hemoglobina do feto é dependente do grau de anemia fetal pré-transfusional (Hb-pré TIU) e da IG. Os números 18,2; 13,4 e 6,0 são constantes.

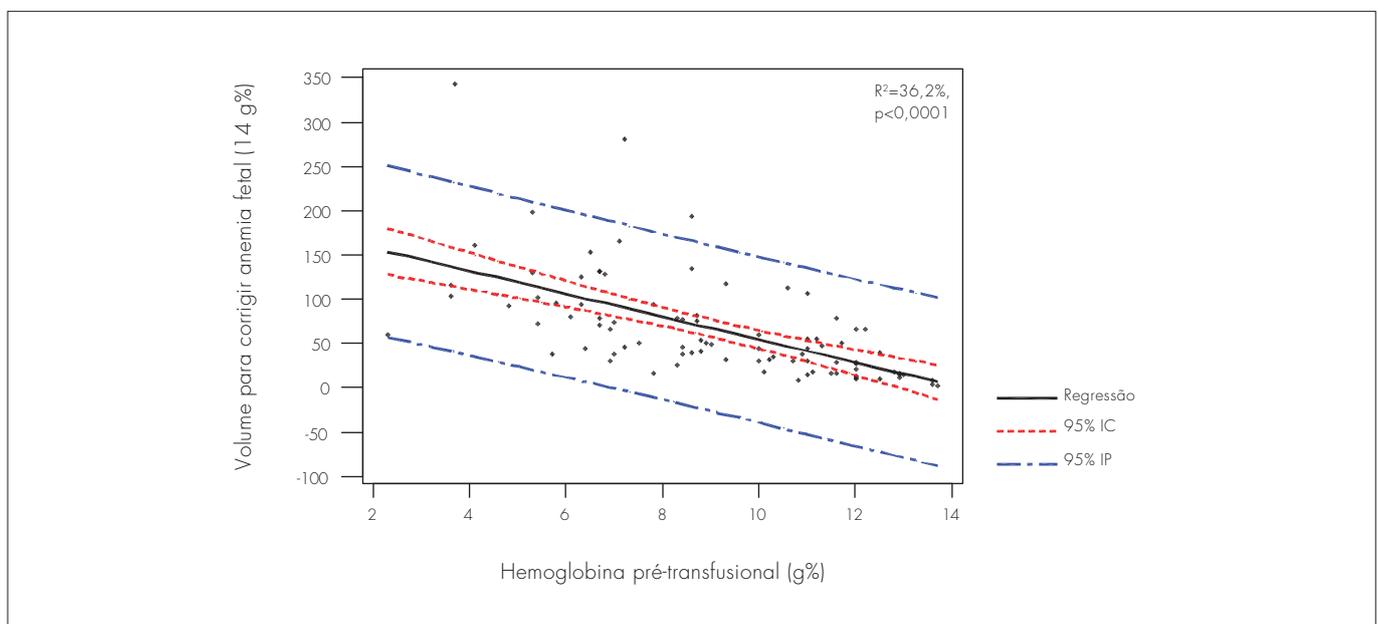


Figura 1 - Correlação entre o valor da hemoglobina pré-transfusional (g%) e o volume de sangue necessário para corrigir a anemia fetal (mL).

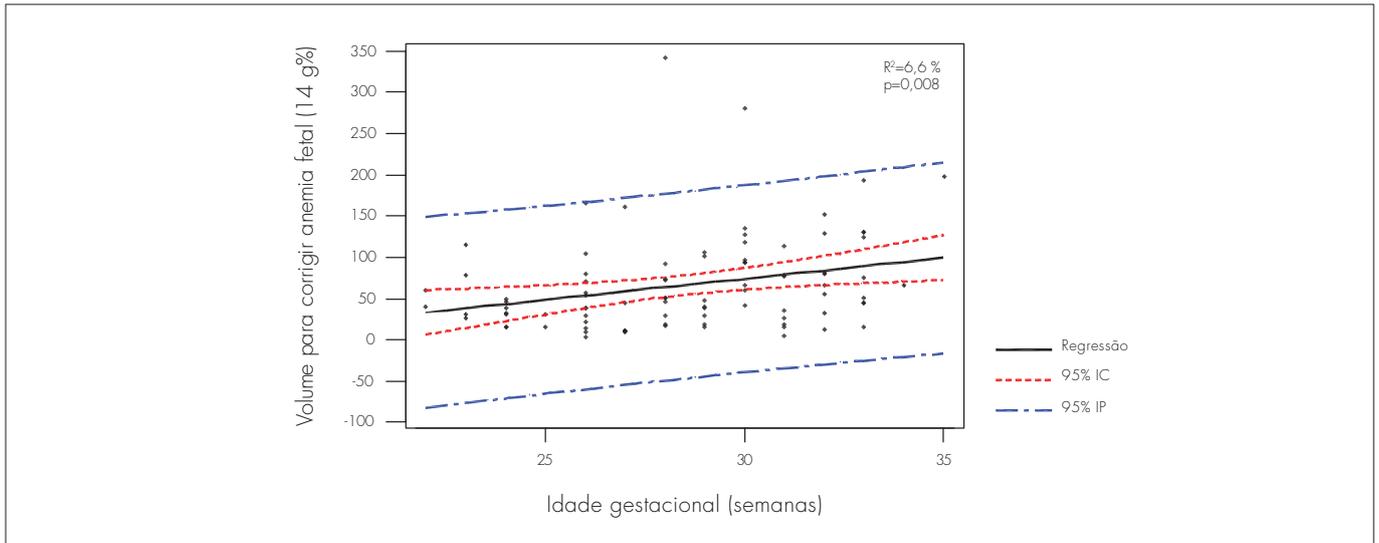


Figura 2 - Correlação entre a idade gestacional (semanas) e o volume de sangue necessário para corrigir a anemia fetal (ml).

Discussão

A transfusão de sangue intravascular através de cordocentese representou um avanço significativo no tratamento dos fetos anêmicos, sendo atualmente a via de escolha, pois permite uma correção muito mais eficaz e fisiológica da concentração de hemoglobina, e melhora de forma significativa o prognóstico fetal¹⁰.

Objetivando obter uma fórmula matemática a fim de determinar o volume de papa de hemácias necessário para a correção da anemia em fetos comprometidos pela isoimunização Rh, traçamos a metodologia deste estudo. No entanto, ao aplicarmos a fórmula obtida, verificamos que, dependendo do valor da hemoglobina inicial, o volume calculado era impossível de ser ministrado em um único momento, apesar da capacidade de adaptação fetal. O feto é capaz de regular e restaurar a volemia mais rapidamente, se compararmos com um adulto, devido às altas taxas de difusão entre seus compartimentos. O volume sanguíneo no feto é estimado em cerca de 10 a 12% do peso corporal, enquanto, no adulto, esse valor é de cerca de 7 a 8%. A principal razão dessa diferença é o grande volume de sangue contido na placenta, um volume que reduz à medida que a gestação progride⁷. A fórmula também não previa volumes intermediários para se corrigir parcialmente a anemia do feto. Além disso, como o grau de anemia fetal varia de acordo com a velocidade da hemólise, não seria possível planejar transfusões sucessivas baseando-se em um único cálculo. Desse modo, apesar das limitações descritas anteriormente, a fórmula encontrada pode permitir um melhor planejamento quanto ao volume de sangue a ser transfundido, evitando riscos de sobrecarga de volume ou de transfusão de um volume insuficiente, mesmo que o total do volume não possa ser ministrado em um único procedimento.

Na revisão da literatura encontramos poucos estudos em que o volume sanguíneo para a correção da anemia fetal foi calculado a partir de fórmulas matemáticas de projeções baseadas em dados como hematócrito inicial¹⁴ ou até mesmo de forma empírica¹¹⁻¹⁴. As vias de administração também mudaram ao longo dos anos. Inicialmente, foram realizadas transfusões na artéria umbilical¹⁴, via que não tem sido mais utilizada.

Quanto ao uso de fórmulas, foram empregados parâmetros como volume fetoplacentário ou peso fetal estimado^{12,13} que, além de apresentarem uma margem de erro considerável no seu cálculo, tornam essas equações menos práticas. Em todos esses estudos, o volume pré-estabelecido consistia em um valor aproximado, e verificava-se, por meio de dosagens do hematócrito ou da hemoglobina durante ou no final do procedimento, se havia necessidade de ajustes nesse volume. Ou seja, o cálculo pré-estabelecido funcionava direcionando a conduta (Quadro 1). A fórmula desenvolvida por Bowman e Manning¹¹ é utilizada para a transfusão intraperitoneal,

Quadro 1 - Fórmulas de predição do volume a ser transfundido para tratamento da anemia fetal

Autores/Ano/Via	Fórmula para transfusão (ml)
Bowman e Manning (1983) ¹¹ (intraperitoneal)	$V = (IG \text{ em semanas} - 20) \times 10$
Rodeck et al. (1984) ¹⁴ (arterial – artéria umbilical)	$V = V1 (Hct3 - Hct1) / Hct2$
Socol et al. (1987) ¹³ (venosa – veia umbilical)	$V = [(Hct3 - Hct1) / Hct2] \times PFE \times V1$
Daffos et al. (1988) ¹² (venosa – veia umbilical)	$V = [V1 \times (Hct \text{ final} - Hct \text{ inicial})] / Hct \text{ transfundido}$

IG: idade gestacional; V: volume a ser transfundido, V1: volume fetoplacentário (150ml/kg); Hct1: hematócrito inicial, Hct2: hematócrito do sangue transfundido e Hct3: hematócrito esperado; PFE: peso fetal estimado.

não podendo, portanto, também ser comparada com a via intravascular utilizada neste estudo, devido à velocidade de absorção e capacidade de armazenamento diferentes. As fórmulas existentes na literatura pesquisada apresentam grandes diferenças em relação aos parâmetros utilizados, não permitindo, desse modo, comparações com a fórmula que se desenvolveu neste estudo. Essa fórmula necessita de novas avaliações, visando analisar sua acúrcia e exequiabilidade.

A imunoprofilaxia anti-Rh constitui um grande avanço na Medicina Materno-Fetal, porém, inclui um princípio falho. Na Medicina, atualmente, usamos a vacina para imunizar contra uma doença. Na profilaxia para isoimunização Rh, prescrevemos a imunoglobulina toda vez que há risco de exposição aos antígenos Rh e em dose suficiente para cobrir estes antígenos. Além disso, existem mais de 50 tipos de antígenos eritrocitários, incluindo

antígenos irregulares que podem causar a doença hemolítica do feto e do recém-nascido, e estes continuam sendo um problema, porque a imunoglobulina disponível não previne outro tipo antigênico além do D. Sendo assim, a terapêutica fetal, precisamente indicada, continuará determinando a sobrevivência desses fetos, enquanto não houver uma profilaxia totalmente eficaz¹⁵.

Este estudo mostrou que é possível calcular o volume de sangue necessário para corrigir a anemia fetal, baseando-se em parâmetros de fácil obtenção e de boa precisão: IG e valor da hemoglobina pré-transfusional. Embora o volume de papa de hemácias ideal a ser infundido em uma TIU possa ser teoricamente estimado, esse valor contribuirá como uma previsão inicial, uma vez que há limitações para infusão de grandes volumes e outros fatores, como a bradicardia fetal durante o procedimento, precisam ser considerados.

Referências

1. Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol.* 2005;42(3):169-78.
2. Urbanik SJ. Noninvasive approaches to the management of RhD hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion.* 2008;48(1):2-5.
3. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med.* 2005;24(5): 697-702.
4. Bullock R, Martin WL, Coomarasamy A, Kilby MD. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(4):331-4.
5. Cabral ACV. Anemias fetais e isoimunização materno-fetal. In: Péret FJA, Caetano JPJ, editores. *Ginecologia & obstetrícia.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 908-17.
6. Cabral AC, Reis ZS, Leite HV, Lage EM, Ferreira AL, Melo IG. Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(1):60-4.
7. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(6):493-503.
8. Craparo FJ, Bonati F, Gementi P, Nicolini U. The effects of serial intravascular transfusion in ascitic/hydropic RhD-alloimmunized fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):144-8.
9. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):171-7.
10. Brennan J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(1):15-29.
11. Bowman JM, Manning FA. Intrauterine fetal transfusions: Winnipeg 1982. *Obstet Gynecol.* 1983;61(2):203-9.
12. 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(4):939-46.
13. Socol ML, MacGregor SN, Piolet BW, Tamura RK, Sabbagha RE. Percutaneous umbilical transfusion in severe rhesus isoimmunization: resolution of fetal hydrops. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(6):1369-75.
14. Rodeck CH, Nicolaides 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(6):769-74.
15. Cabral ACV, Barcelos TB, Apocalypse IGM, Leite HV, Reis ZSN. Índice cárdio-femoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(8):450-5.