

# Eventos adversos associados à exsanguíneotransfusão na doença hemolítica perinatal: experiência de dez anos

*Adverse events related to exchange transfusion in newborn infants with hemolytic disease: ten years of experience*

Cynthia Amaral M. Sá<sup>1</sup>, Maria Cristina P. Santos<sup>2</sup>, Manoel de Carvalho<sup>3</sup>, Maria Elisabeth L. Moreira<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar a incidência dos eventos adversos atribuíveis à exsanguíneotransfusão ocorridos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e sua associação com a gravidade clínica do paciente.

**Métodos:** Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos internados com diagnóstico de doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh em uma unidade neonatal no período de dez anos. Os pacientes foram separados em dois grupos de acordo com o quadro clínico anterior à exsanguíneotransfusão e calculou-se o risco relativo para cada evento adverso entre os grupos.

**Resultados:** 300 recém-nascidos foram internados com diagnóstico de anemia hemolítica por aloimunização Rh durante o período do estudo. Desses, 143 foram submetidos a 207 exsanguíneotransfusões, sendo que 93 (65%) realizaram apenas um procedimento. A principal indicação da exsanguíneotransfusão foi a velocidade de hemólise (57%). A incidência de eventos adversos foi 22,7% e a mortalidade associada ao procedimento ocorreu em 0,7% dos pacientes. Os eventos adversos, em sua maioria, foram assintomáticos e o mais comum foi a plaquetopenia. Os pacientes do Grupo 2, que apresentarem icterícia associada a outros agravos clínicos antes do procedimento, tiveram um risco 2,1 vezes maior de apresentar eventos adversos graves (RR: 2,1; IC 95%: 1,3-3,4). Houve apenas um óbito relacionado ao procedimento no período.

**Conclusões:** Apesar de a exsanguíneotransfusão ser um procedimento frequentemente utilizado em casos de hiper-

bilirrubinemia grave, é alta a incidência de eventos adversos a ela relacionada, principalmente se a condição clínica do paciente for instável antes do procedimento.

**Palavras-chave:** transfusão de sangue; recém-nascido; anemia hemolítica; assistência perinatal; isoimunização Rh.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the incidence of adverse events associated with exchange-transfusions performed during the past ten years and to evaluate if there is association between the severity of patient's clinical condition before the procedure and the incidence of adverse events.

**Methods:** All infants admitted to treat hemolytic disease secondary to Rhesus Alloimmunization in the Neonatal Intensive Care Unit were enrolled in the study. Patients were divided into two groups: Group 1, neonates admitted solely for asymptomatic hyperbilirubinemia before the exchange transfusion; Group 2, neonates with other medical conditions besides the hemolytic jaundice. Incidence of adverse events was determined, as well as the relative risk of each adverse event.

**Results:** 300 newborn infants with Rh hemolytic jaundice were studied. A total of 143 patients underwent 207 exchange transfusions. The rate of increase in the serum bilirubin levels (>0,5mg/dL/hour) was the main indication for exchange transfusion. Adverse events occurred in 22.7% of the cases and the mortality rate was 0.7%. The majority of adverse events were asymptomatic, and low platelet count was the

Instituição: Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>1</sup>Mestranda em Saúde da Criança e da Mulher do IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>2</sup>Doutoranda em Saúde da Criança e da Mulher do IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>3</sup>Docentes permanentes de pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Endereço para correspondência:

Maria Elisabeth L. Moreira  
Unidade de Pesquisa Clínica  
Avenida Rui Barbosa 716 – Flamengo  
CEP 22520-040 – Rio de Janeiro/RJ  
E-mail: bebeth@iff.fiocruz.br

Fonte Financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj), processo E-26/170.577/2005.

Recebido em: 17/8/08

Aceito em: 26/11/08

most frequent one. The incidence of serious adverse events (bradycardia or heart arrhythmias and thrombocytopenia) was 2.1 times higher in Group 2 than in Group 1 (RR: 2.1; CI: 95% 1.3-3.4). There was one death during the study period associated to the procedure.

**Conclusions:** Although exchange transfusion is a frequent procedure for treating severe neonatal hyperbilirubinemia, the incidence of adverse events is high, especially if patients' clinical condition is unstable before the procedure.

**Key-words:** blood transfusion; newborn; anemia, hemolytic; Rh isoimmunization.

## Introdução

A exsanguíneotransfusão (EXT) foi a primeira terapia de sucesso instituída para tratar a icterícia neonatal grave. Apesar de a EXT ser considerada um procedimento seguro, ela não é isenta de riscos e apresenta índices de mortalidade variando entre 0,5 e 3,3%<sup>(1-4)</sup>.

Nos últimos anos, a necessidade desse procedimento foi diminuindo à medida que outras práticas foram introduzidas na abordagem profilática e terapêutica da aloimunização Rh. A introdução da imunoglobulina específica anti-Rh(D), as transfusões intrauterinas, o acompanhamento pré-natal, o advento das fototerapias de alta intensidade e, mais recentemente, o uso da imunoglobulina humana inespecífica contribuíram consideravelmente para diminuir a indicação de EXT<sup>(5-9)</sup>.

Os níveis de bilirrubina para indicar a EXT permanecem controversos, uma vez que a incidência de encefalopatia bilirrubínica também depende de outras variáveis como a idade gestacional, a presença ou não de hemólise e o quadro clínico do recém-nascido. As recomendações atuais para se realizar a EXT baseiam-se no balanço entre os riscos para ocorrência da encefalopatia e os eventos adversos relacionados ao procedimento<sup>(10)</sup>.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo é determinar a incidência de eventos adversos relacionados à EXT realizados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e sua associação com o quadro clínico do recém-nascido antes do procedimento.

## Métodos

Realizou-se um estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva em recém-nascidos admitidos na Unidade

Neonatal do Instituto Fernandes Figueira e submetidos à EXT com o diagnóstico de doença hemolítica perinatal por anticorpos anti-Rh(D) nos últimos dez anos (1997-2007). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Instituto Oswaldo Cruz.

Os recém-nascidos foram identificados por meio do banco de dados computadorizado da unidade neonatal, banco de dados do Serviço de Hemoterapia e exame dos prontuários das gestantes e dos neonatos no período estudado. Foram excluídos os pacientes com doença hemolítica por outras causas e os recém-nascidos que não nasceram na Unidade.

Os procedimentos de EXT foram realizados na UTIN da unidade pela equipe assistente, com monitoramento dos recém-nascidos quanto à frequência cardíaca e saturação de oxigênio. A veia umbilical foi usada como único acesso para o procedimento e o volume de sangue utilizado na troca correspondia a duas volemias. Em todos os casos, foi usado sangue total reconstituído com menos de sete dias de coleta, preservado em citrato-fosfato-dextrose proveniente do Hemocentro do Rio de Janeiro (Hemorio). A técnica de EXT utilizada não se modificou ao longo dos dez anos estudados. Todos os pacientes receberam fototerapia antes do procedimento.

Os prontuários foram analisados e os pacientes classificados segundo os critérios usados por Jackson<sup>(10)</sup> em Grupo 1 e Grupo 2. Os recém-nascidos aloimunizados internados apenas com hiperbilirrubinemia prévia à realização de EXT foram integrados ao Grupo 1. Os aloimunizados foram incluídos no Grupo 2 caso apresentassem necessidade de oxigenoterapia, insuficiência cardíaca, anemia grave (hematócrito  $\leq 25\%$ ), Apgar  $< 7$  no quinto minuto ou hidropisia.

Foram definidos como eventos adversos relacionados ao procedimento, desde que tivessem ocorrido durante ou até 48 horas após o procedimento, os seguintes<sup>(10,11)</sup>:

- Alterações metabólicas: acidose metabólica (nível de bicarbonato  $< 16\text{mmol/L}$ ), hipercalemia (potássio  $> 6\text{mEq/dL}$ ); hipocalcemia (cálcio sérico  $< 8\text{mEq/dL}$  ou cálcio ionizado  $< 3\text{mEq/dL}$ ), hipoglicemia (glicemia  $< 40\text{mg/dL}$ ) e hiponatremia (sódio sérico  $< 130\text{mEq/dL}$ ).
- Plaquetopenia: queda na contagem de plaquetas para valores  $< 50.000/\text{mcL}$  após a EXT.
- Sepsis: considerada para pacientes com hemocultura negativa na internação, que desenvolveram quadro clínico compatível com infecção e hemocultura positiva.
- Descompensação cardiorrespiratória: alterações na função cardíaca (taquicardia, bradicardia ou arritmia) e respira-

tória (taquidispnéia ou apnéia) ou hipotensão que durante ou logo após a EXT. Os distúrbios de perfusão que ocorreram durante ou logo após o procedimento foram também incluídos nesse grupo.

- Óbito: ocorrido no período de até seis horas após o procedimento, segundo o critério de Boggs<sup>(4)</sup>.

A análise estatística foi realizada com o *software* Epi-Info 2000 do CDC de Atlanta. O teste exato de Fisher ou o qui-quadrado foram usados para comparar a proporção de eventos adversos entre os grupos. O teste *t* de Student e testes não paramétricos foram empregados para comparar médias e medianas entre os grupos. A análise da associação entre o procedimento (EXT) e os eventos adversos foi realizada a partir dos intervalos de confiança do risco relativo.

## Resultados

No período estudado, foram internados na unidade neonatal 300 pacientes com doença hemolítica perinatal e 143 necessitaram de EXT. Entre 1997 e 2001, 79 recém-nascidos (55%) realizaram EXT e, nos cinco anos seguintes, 64 (45%) precisaram de EXT. Dos 143 recém-nascidos, 90 (63%) pertenciam ao Grupo 1 e 53 (37%) ao Grupo 2. As características da população estudada de acordo com o quadro clínico estão descritas na Tabela 1. É interessante notar que, dos 143 recém-nascidos, 69 (48%) haviam sido submetidos à transfusão intrauterina: 38 do Grupo 1 e 31 do Grupo 2.

O número total de EXT realizadas foi 207, sendo 118 no Grupo 1 e 89 no Grupo 2. As indicações mais frequentes para EXT foram: aumento do nível da bilirrubina acima de 0,5mg/dL/hora (57% dos pacientes), níveis de bilirrubina acima de 20mg/dL em qualquer idade (20%), bilirrubina do sangue do cordão acima de 4mg/dL (12%) ou níveis de hematócrito do cordão abaixo de 30% (11%). Dentre os 143 recém-nascidos estudados, 93 (65%) receberam apenas uma EXT e 50 (35%) necessitaram de dois ou mais procedimentos.

A incidência de eventos adversos nos 207 procedimentos foi de 22,7%, sendo significativamente maior naqueles que fizeram mais de uma EXT ( $p < 0,01$ ). Entre os 143 neonatos submetidos à EXT, 47 (33%) apresentaram eventos adversos, incluindo um óbito. Considerando-se os 50 neonatos que necessitaram de duas ou mais EXT, 23 (46%) apresentaram pelo menos um evento adverso em comparação a 24 (25%) dos 93 recém-nascidos que receberam apenas uma EXT.

O evento adverso mais frequente nos pacientes submetidos à EXT foi a plaquetopenia (11%), seguida pelos distúrbios metabólicos (5%). No Grupo 2, o risco para eventos adversos da EXT foi significativamente maior: RR: 2,1 (IC 95%: 1,3-3,3).

O risco relativo para eventos adversos, considerando-se a condição clínica dos pacientes antes da EXT, está descrito na Tabela 2. Os recém-nascidos do Grupo 2 apresentaram um risco 2,3 vezes maior do que os do Grupo 1 de desenvolver plaquetopenia (IC95%: 1,15-4,6). Quinze pacientes do Grupo 2 apresentaram plaquetopenia, sendo necessária a transfusão de concentrados de plaquetas em 67% deles. Nenhum paciente

**Tabela 1** – Características da população estudada

	Grupo 1 (n=90)	Grupo 2 (n=53)	<i>p</i>
Idade gestacional (sem)	36,3±1,9	34,7±3,1	<0,05
Peso de nascimento (g)	2757±74	2461±574	<0,05
Apgar <7 no 5º minuto	0	15 (28%)	<0,05

NS: não significativo

**Tabela 2** – Risco relativo para eventos adversos por neonato considerando-se a condição clínica dos pacientes antes da exsanguíneotransusão

Eventos Adversos	Grupo 1 (n=90)	Grupo 2 (n=53)	RR	IC 95%	<i>p</i>
Plaquetopenia	11 (12%)	15 (30%)	2,32	1,15 - 4,66	<0,01
Distúrbios metabólicos	3 (3%)	4 (8%)	2,26	0,53 - 9,73	>0,05
Descompensação cardiorrespiratória	2 (2%)	5 (10%)	4,25	0,85 - 21,12	>0,05
Sepse confirmada	4 (4%)	2 (4%)	0,85	0,16 - 4,48	>0,05

do Grupo 1 com plaquetopenia após a exsanguíneotransusão recebeu transfusão de concentrado de plaquetas.

Os distúrbios metabólicos foram encontrados em sete pacientes: quatro com hipocalcemia, dois com hipoglicemia e um com hiponatremia. Os valores laboratoriais dos íons e de glicose eram normais antes do procedimento.

O único óbito entre os 143 pacientes (0,7%) no período de estudo e que pode ser relacionado à EXT foi o de um bebê do Grupo 1 com arritmia e parada cardíaca durante a realização do procedimento. A análise posterior das amostras de sangue do recém-nascido e da bolsa de sangue total não indicou alterações que justificassem esse desfecho.

## Discussão

Apesar de a doença hemolítica por aloimunização Rh ter diminuído nos países desenvolvidos, no Brasil a sua incidência ainda é alta, provavelmente por falha na prevenção da doença. No Estado do Rio de Janeiro, observou-se uma alta prevalência de doadoras aloimunizadas para o antígeno Rh(D) nos bancos de sangue, evidenciando a falha na prevenção<sup>(12)</sup>. As principais deficiências relatadas para a profilaxia são: falha em reconhecer acontecimentos sensibilizantes ao longo da gravidez; omissão da administração de imunoglobulina anti-D; sensibilização por episódios de hemorragia fetomaternal espontâneos e clinicamente silenciosos<sup>(13)</sup>.

O tratamento convencional no recém-nascido aloimunizado inclui a fototerapia e a EXT. Esta última é, ainda, a única modalidade terapêutica capaz de retirar os anticorpos anti-Rh e as hemácias sensibilizadas. Embora os benefícios da EXT na doença hemolítica Rh estejam bem estabelecidos, os seus riscos permanecem altos, sendo que as taxas de mortalidade relacionadas ao procedimento apresentam-se em torno de 2% na literatura e, no presente estudo, foi de 0,7%<sup>(1,2,5)</sup>.

Eventos adversos são definidos como qualquer ocorrência médica não desejável, que pode estar presente durante um tratamento com um produto farmacêutico, sem necessariamente possuir uma relação causal com tal tratamento. Todo evento adverso pode ser considerado como uma suspeita de reação adversa a um medicamento<sup>(14)</sup>. Neste estudo, a tecnologia estudada foi a EXT e os eventos adversos foram aqueles que ocorreram após a realização do procedimento e que a ele pudessem ser atribuídos.

Entretanto, não se pode afirmar com certeza que todas as condições clínicas consideradas eventos adversos atribuídos ao procedimento estivessem certamente a ele associados, uma vez que, na maioria das vezes, tais eventos ocorreram em pacientes com condições clínicas instáveis antes da EXT.

A frequência de eventos adversos relacionados à EXT varia entre os diversos estudos (15 a 74%), dependendo da definição usada para evento adverso e da gravidade dos recém-nascidos incluídos nos estudos<sup>(10-12)</sup>. Verificou-se, neste estudo, uma incidência de eventos adversos de 23% entre os 207 procedimentos. Esses eventos ocorreram em 38% dos recém-nascidos com doença hemolítica admitidos no estudo. Jackson<sup>(10)</sup> encontrou uma frequência maior (62%) de pacientes com eventos adversos após a EXT; entretanto, o autor usou categorias diferentes para definir eventos adversos. Patra *et al*<sup>(11)</sup>, em 2002, também encontraram uma incidência maior (74% das EXT realizadas apresentaram algum evento adverso), porém sua população tinha um perfil de gravidade maior. Além disso, o estudo de Patra *et al*, considerou-se evento adverso relacionado à EXT qualquer complicação que ocorresse no período de até sete dias após o procedimento, desde dificuldade técnica na troca de sangue até sepse presumida, o que não foi considerado em nosso estudo. O evento adverso mais comum do estudo citado também foi a plaquetopenia<sup>(11)</sup>. Sampavat<sup>(15)</sup>, por sua vez, encontrou frequência de eventos adversos de 15%, sendo relacionados a complicações infecciosas em 67% dos pacientes.

Apesar de as metodologias variarem entre os estudos, em todos eles os eventos adversos mais frequentemente encontrados foram assintomáticos. A condição do paciente antes do procedimento e a gravidade da doença hemolítica foram estatisticamente importantes na incidência desses eventos<sup>(10,11,14)</sup>, o que está de acordo com os nossos resultados.

Conclui-se que, apesar de a EXT ser um procedimento comum na terapia dos casos de hiperbilirrubinemia grave, a frequência de eventos adversos a ela relacionados é elevada. Quando se considera a realização de EXT, a condição clínica de cada paciente deve ser avaliada, levando-se em conta o risco e o benefício do procedimento, sendo a sua realização restrita a locais onde existam equipes preparadas para identificar e tratar seus possíveis eventos adversos.

## Referências bibliográficas

1. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997;21:39-44.
2. Philip AG. The rise and fall of exchange transfusion. *NeoReviews* 2003;4:169-74.
3. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S *et al.* An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114:e130-53.
4. Boggs TR Jr, Westphal MC Jr. Mortality of exchange transfusion. *Pediatrics* 1960;26:745-55.
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
6. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune hemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003313.
7. Pishva N, Madani A, Homayoon K. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Iran Med Sci* 2000;25:129-33.
8. Aggarwal R, Seth R, Paul VK, Deorari AK. High dose intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of rhesus hemolytic disease. *J Trop Pediatr* 2002;48:116-7.
9. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:F6-10.
10. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997;99:E7.
11. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004;144:626-31.
12. Amorim-Filho LM, Ximenes GV, Susana TC, Mello SM, Castilho SL, Lopes ME. Reasons for anti-D alloimmunization in Brazilian Blood Donors. *Transfusion* 2003;43:96A.
13. Vicente LF, Pinto G, Serrano F, Soares C, Alegria AM. Profilaxia da isoimunização RhD: uma proposta de protocolo. *Acta Med Port* 2003;16:255-60.
14. Cobert BL, Biron P. *Pharmaco-vigilance from A to Z: adverse drug event surveillance*. Boston: Wiley-Blackwell; 2001.
15. Sanpavat S. Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005;88:588-92.