

# Intrauterine transfusion: technical aspects of fetal transfusion

## Transfusão intra-uterina: aspectos técnicos da transfusão fetal

Sophie Sousa\*, João Pedro Neves\*\*, Ana Amaral\*\*, Teresa Loureiro\*\*\*\*

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal  
Serviço de Obstetria e Ginecologia, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal

### Abstract

The goal of the authors is to review major articles that focus the technical aspects of fetal transfusion therapy. The appropriate choice of needle, insertion site and premedication are discussed. Immediate complications and long-term outcome are reviewed.

**Palavras-chave:** blood transfusion, intrauterine; rh isoimmunisation; anemia; ultrasonography; methods.

### INTRODUÇÃO

A transfusão intrauterina (TIU) constitui a principal opção terapêutica nos casos de anemia fetal grave associada a aloimunização Rh, entre as 18 e as 35 semanas de gestação<sup>1</sup>.

A técnica descrita pela primeira vez por Liley em 1963 consistia na transfusão intraperitoneal de Glóbulos Rubros (GR) guiada por radiografia: após instilação de um contraste radiopaco por amniocentese, o contraste era concentrado no trato gastro-intestinal fetal, proporcionando uma orientação radiográfica para a colocação de uma agulha intraperitoneal para transfusão<sup>2</sup>. Em 1977, foi publicado, pela primeira vez, o uso da ecografia em tempo real para introdução da agulha intraperitoneal<sup>3</sup>. A transfusão intraperitoneal foi usada no tratamento da anemia fetal até 1981, altura em que Rodeck *et al* descreveu a primeira transfusão intravascular guiada por fetoscopia<sup>4</sup>. Em 1982, Bang *et al* descreveram a primeira transfusão ecoguiada através da veia umbilical<sup>5</sup>. Desde essa altura vários autores publicaram os seus resultados com a técnica de transfusão intravascular ecoguiada, que estão resumidos no Quadro I.

A indicação mais frequente para a TIU é a anemia fetal moderada a grave associada à aloimunização Rh,

idealmente antes do desenvolvimento de hidrôpsia<sup>1,6-8</sup>. A transfusão deve ser realizada quando o nível de hemoglobina fetal é de 4-6 desvios padrão (SD) abaixo da média para a idade gestacional<sup>1</sup>. Desde os trabalhos de Nicolaides *et al* em 1988 que os valores de referência da hemoglobina fetal estão disponíveis na literatura: a concentração de hemoglobina fetal aumenta linearmente desde um valor médio de 11g/dl às 18 semanas, até 14,5 g/dl às 40 semanas, sendo 1SD cerca de 1g/dl<sup>9</sup>. Outras indicações para esta técnica são: a anemia fetal secundária a infecção por parvovírus B19<sup>10</sup>, hemorragia feto-materna<sup>11</sup>, corangioma placentário<sup>12</sup> e complicação hemorrágica após tratamento laser nos casos de síndrome de transfusão feto-fetal (STFF)<sup>13</sup>. O acesso intravenoso foi também usado no tratamento da trombocitopenia aloimune grave através de transfusão de plaquetas, embora com valor terapêutico limitado<sup>14</sup>.

### OBJECTIVO E MÉTODOS

O objectivo deste trabalho é rever as diversas técnicas de transfusão intrauterina, com especial relevo para os detalhes técnicos do procedimento, complicações e desfecho a curto e longo prazo. Para isso foi realizada uma pesquisa na *Pubmed* com a seguinte equação: "*Blood Transfusion, Intrauterine*"[Mesh] AND (*indications OR adverse effects OR techniques OR complications OR methods OR mortality OR utilization*). A pesquisa foi limitada a artigos de revisão, meta-análises, estudos randomizados controlados e casos clínicos, publicados nas

\*Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

\*\*Interno da Especialidade de Obstetria e Ginecologia, Serviço de Obstetria e Ginecologia, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal

\*\*\*Assistente Hospitalar de Obstetria e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal; Serviço de Obstetria e Ginecologia, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal

**QUADRO I: QUADRO RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS QUE UTILIZARAM A TÉCNICA INTRAVASCULAR ISOLADA OU ASSOCIADA A TRANSFUSÃO INTRAPERITONEAL**

Ano	Autores	Técnica de transfusão	Nº de casos	Total sobreviventes
1982	Bang et al <sup>5</sup>	Intravascular	1	1
1985	De Crespigny et al <sup>41</sup>	Intravascular	4	3
1986	Nicolaides et al <sup>42</sup>	Intravascular	18	17 (94%)
	Berkowitz et al <sup>43</sup>	Intravascular	8	6
1988	Orsini et al <sup>44</sup>	Intravascular	15	10 (66%)
	Grannum et al <sup>45</sup>	Intravascular	26	21 (81%)
	Barss et al <sup>46</sup>	Intravascular–intraperitoneal	13	11 (85%)
1989	Ronkin et al <sup>47</sup>	Intravascular	8	8
	Poissonnier et al <sup>48</sup>	Intravascular	107	84 (79%)
	Pattinson et al <sup>49</sup>	Intravascular	20	18 (90%)
	Nicolini et al <sup>50</sup>	Intravascular–intraperitoneal	30	25 (83%)
1990	Harman et al <sup>51</sup>	Intravascular	44	40 (91%)
1991	Weiner et al <sup>52</sup>	Intravascular	48	46 (96%)

línguas portuguesa, inglesa ou francesa, sem limite de data de publicação. Foram obtidos 155 artigos. Foram selecionados 52 artigos, pela leitura do título e do resumo, que correspondiam ao objectivo desta monografia, bem como outros artigos a partir das referências bibliográficas dos artigos selecionados.

### TÉCNICAS DE TRANSFUSÃO INTRAUTERINA

As técnicas de transfusão intrauterina descritas na literatura consistem nas seguintes: transfusão intraperitoneal, intravascular por cordocentese, intravascular com acesso através da porção intrahepática da veia umbilical, intracardiaca por cardiocentese e técnicas combinadas (intravascular seguida de transfusão intraperitoneal)<sup>1</sup>.

#### Transfusão intraperitoneal

Esta técnica consiste na colocação dos eritrócitos na cavidade peritoneal, com conseqüente absorção das células pelo sistema linfático fetal<sup>1</sup>. Embora este método resulte numa restauração mais lenta da hemoglobina fetal quando comparado com a via intravascular, pode ter indicação nos casos de doença hemolítica grave de início precoce que requerem transfusão antes das 18–20 semanas de gestação, quando o acesso venoso é limitado pelo menor diâmetro da veia umbilical<sup>15</sup>. Bowman *et al*<sup>16</sup> estimaram o volume apropriado para a trans-

fusão intraperitoneal segundo a fórmula seguinte:

$$\text{Volume de sangue a transfundir (ml)} = (IG - 20) \times 10$$

Sendo que a idade gestacional (IG) é considerada em semanas e o volume de sangue a transfundir em mililitros (ml). Alguns centros continuam a utilizar a transfusão intraperitoneal, mas em associação com a transfusão intravascular<sup>8,17</sup>. O uso desta técnica combinada, para além de permitir a obtenção de um hematócrito (Ht) mais estável devido à reserva extravascular de hemoglobina fetal, aumenta o intervalo de tempo entre as transfusões, resultando num menor declínio diário do hematócrito quando comparado com a transfusão intravascular. Desvantagens associadas a esta técnica são a necessidade de duas punções, maior morosidade do procedimento e também a impossibilidade de determinação do hematócrito fetal antes e depois da transfusão.

#### Transfusão intravascular

O acesso vascular para a transfusão pode realizar-se de 3 maneiras: por cordocentese, usando como via de acesso a porção intrahepática da veia umbilical ou por cardiocentese. Não existem ensaios clínicos randomizados que comparem a eficácia e segurança dos 3 métodos<sup>18</sup>. Geralmente o método utilizado é escolhido pelo operador, dependendo da posição fetal, da localização da placenta e da sua preferência pessoal<sup>1</sup>.

Como em qualquer outro procedimento ecoguiado,

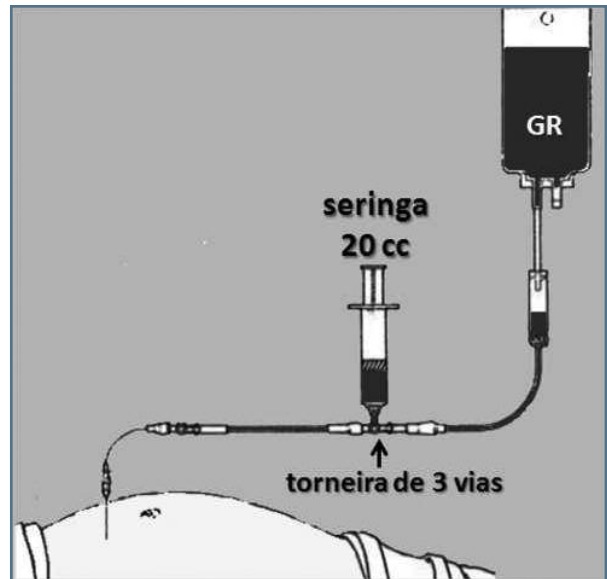
o operador deve ser experiente em ecografia e ser dotado de excelente coordenação manual. Na maioria dos centros, o procedimento é realizado em equipa, em que um dos elementos (o operador) usa a técnica de «mão-livre» para aceder à veia umbilical, um segundo elemento é responsável pela administração da medicação e organização das colheitas, seringas e sistema e um terceiro elemento cuja função é organizar localmente ou directamente com o laboratório os testes a realizar, a determinação do hematócrito e o cálculo do volume a transfundir. O procedimento, incluindo todos os preparativos, tem uma duração média de 40 a 60 minutos e pode realizar-se em ambulatório, sob anestesia local<sup>1</sup>.

#### ORGANIZAÇÃO DO MATERIAL

A utilização de um circuito fechado para transfusão com uma torneira de 3 vias (Figura 1) permite a transfusão de quantidades exactas de GR sem ter de desconectar o tubo da agulha durante todo o procedimento e evitando a injeção de bolhas de ar<sup>19</sup>. Embora seja útil minimizar o diâmetro da agulha, se muito fina poderá ser demasiado flexível para permitir o controlo da ponta da agulha em profundidades de 9 a 15 cm. Para além disso, a transfusão de concentrados de GR em agulhas de diâmetro estreito é lenta, pode causar hemólise e predispõe à formação de pequenos coágulos. Recomenda-se o uso de agulhas 21-22 *gauge* até às 24 semanas e 20-*gauge* após esta idade gestacional<sup>19</sup>. O comprimento da agulha depende da distância entre o abdómen materno e a zona alvo. Isto pode ser medido directamente por ecografia, tendo o cuidado para não encurtar artificialmente esta distância, ao exercer demasiada pressão na sonda. É prudente usar uma agulha 2 cm mais longa que a distância inicialmente calculada<sup>19</sup>.

#### ESCOLHA DO LOCAL PARA TRANSFUSÃO

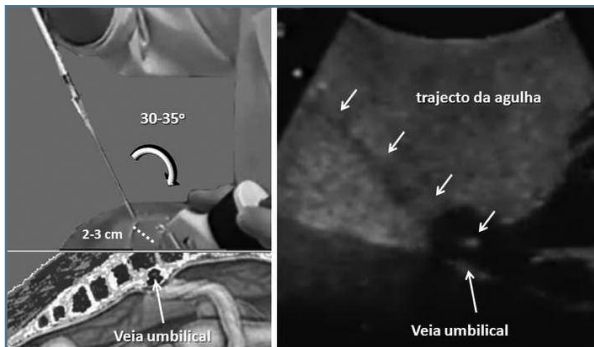
A cordocentese a nível da inserção placentária do cordão ou na porção intrahepática da veia umbilical são as técnicas de acesso vascular mais utilizadas<sup>1</sup>. A correcta localização e visualização adequada do local da inserção do cordão na placenta são obrigatórias para realizar a transfusão intrauterina por cordocentese e isto deve ser feito antes de qualquer medicação administrada, pois tanto o feto como a grávida poderão ter que ser manipulados consideravelmente para maximizar a exposição do local de acesso ao cordão<sup>19</sup>. Na ausência de oligoâmnios, é extremamente difícil a punção de um vaso na ansa média do cordão, pois este «flutua» à frente da ponta da agulha. No entanto, o movimento é



**FIGURA 1.** Sistema fechado de transfusão intrauterina com uma torneira de 3 vias, o qual permite dosar o volume transfundido, sem ter de desconectar o tubo da agulha durante todo o procedimento.

restrito quando a punção é realizada 1 a 2 cm da inserção placentária do cordão. A punção do segmento médio do cordão umbilical está associado a um risco 2,5 vezes maior quando comparado com a punção do cordão na sua inserção na placenta<sup>20</sup>. Existe o risco de laceração do cordão durante os movimentos fetais e consequente «jacto» de uma quantidade variável e não quantificável de sangue para a cavidade amniótica, após a remoção da agulha no final do procedimento<sup>1</sup>. A punção da artéria umbilical está também associada a um risco aumentado resultante de vasoespasmo e bradicardia fetal<sup>1</sup>.

As placentas anteriores são de abordagem mais fácil, pois é possível o acesso à inserção do cordão umbilical sem que para isso seja necessária a entrada na cavidade amniótica (Figura 2), minimizando o risco dos movimentos fetais deslocarem a ponta da agulha. A localização do cordão nestes casos é fácil, a não ser que o feto esteja «encostado» à placenta<sup>19</sup>. Nestes casos poderá realizar-se a manipulação do feto ou mudar a posição da grávida para decúbito lateral. O objectivo é conseguir a visualização da saída da veia umbilical (que estará orientado para a direita ou esquerda do operador) e conseguir que esta esteja no trajecto da agulha, estabelecendo um ângulo entre a sonda e a agulha de cerca de 30-35° (Figura 2) e assim obter acesso ao vaso, sem perfurar a parede do mesmo a partir da cavidade



**FIGURA 2.** Cordocentese, com abordagem transplacentária: observa-se a agulha que acompanha o trajecto de saída da veia umbilical na inserção placentária do cordão, para obter acesso ao vaso, sem perfurar a parede do mesmo ou entrar na cavidade amniótica.

amniótica. Para isso poderá ter que se abordar o cordão e a placenta, estando o operador à direita ou à esquerda da grávida, conforme o trajecto de saída da veia umbilical. Quando o cordão se insere na porção lateral da placenta, é frequentemente mais fácil colocar a grávida em decúbito lateral, para aceder ao cordão pela base da placenta<sup>19</sup>.

Quando a placenta é posterior, a inserção do cordão pode estar totalmente obscurecida pelo feto. Perante isto, o feto pode ser manipulado e a mãe colocada em decúbito lateral para localizar a inserção do cordão. Para além do difícil acesso à raiz do cordão, a distância desta ao abdómen materno poder ser significativa. Nalguns casos de inserção central do cordão, este pode ser virtualmente inacessível. Nestas circunstâncias, o operador pode escolher entre realizar o procedimento a nível da inserção do cordão na parede abdominal ou na porção intrahepática da veia umbilical. Uma terceira possibilidade pode ser a realização de transfusão por via intraperitoneal, que constitui uma boa alternativa em casos sem hidrótia significativa<sup>19</sup>.

A transfusão através da porção intrahepática da veia umbilical pode ser uma opção em casos de abordagem difícil do cordão, pois esta técnica minimiza a perda sanguínea já que, em caso de hemorragia, as células podem ser reabsorvidas pela cavidade peritoneal<sup>21</sup>. No entanto para reduzir os riscos decorrentes dos movimentos fetais, dor e stress fetal, alguns autores sugerem induzir paralisia fetal com *fentanyl* ou pancurónio administrado pela veia intrahepática<sup>1,22</sup>.

A cardiocentese fetal pode ser uma opção para obter acesso intravascular quando outros métodos falham ou a sua realização é impossível. No entanto, o

benefício esperado tem que ser claramente superior ao elevado risco associado ao procedimento, dado complicar-se frequentemente por tamponamento cardíaco, hemopericárdio, arritmias e assistolia<sup>23</sup>. Se o feto tiver atingido uma idade gestacional viável, o procedimento deverá ser realizado no bloco operatório, na eventualidade de ter de proceder a uma cesariana de emergência. Deverá ser considerada também a hipótese de induzir paralisia fetal, para obviar os riscos decorrentes dos movimentos fetais. O operador começará por identificar o ventrículo direito, pois a utilização desta câmara cardíaca reduz o risco de lesão do sistema de condução AV. Se possível, deverá ser utilizada uma agulha de calibre 22 de forma a limitar o tamanho do local da punção. Após introdução no líquido amniótico, a agulha deverá ser direccionada para o ventrículo direito, evitando a punção do septo interventricular ou lesão das válvulas auriculoventriculares. As aurículas devem ser também evitadas, uma vez que as suas paredes são muito finas, de forma a reduzir o risco de hemorragia e o desenvolvimento de hemopericárdio (Figura 3)<sup>24</sup>. Após completar a transfusão, a ponta da agulha deverá ser recuada até ao pericárdio, para proceder à aspiração do hemopericárdio, evitando assim o tamponamento. Em 1988, Westgren *et al*<sup>24</sup>, descreveram a utilização desta técnica em grávidas com isoimunização Rh grave, onde outros métodos de acesso intravascular foram tecnicamente impossíveis. Foram registadas 5 complicações relacionadas com o procedimento em 3 dos 6 fetos: 3 casos de bradicardia grave e assistolia, reversível com injeção de adrenalina intracardíaca, sendo os restantes 2 casos consequência de lesão da aurícula direita, com 1 caso de hemopericárdio e 1 caso de bradicardia grave. Em dois casos ocorreu morte fetal 3 a 6 horas após a transfusão intracardíaca.

#### PRÉ-MEDICAÇÃO

O objectivo da medicação antes do procedimento invasivo é minimizar o desconforto da grávida, reduzir a actividade fetal e prevenir a infecção. Tem sido usado por alguns autores a combinação de petidina, metoclopramida, diazepam (5 a 10mg) e cefazolina (1g) e.v 15 minutos antes do procedimento<sup>19</sup>. O uso de tocólise não é consensual. Também os movimentos fetais poderão associar-se a complicações da transfusão, causando mudanças da posição da agulha, hematomas ou mesmo rotura de vasos<sup>1</sup>. Em 1992, um estudo demonstrou que a utilização de *vecuronium* seria mais apropriada na indução da paralisia fetal, em compara-

ção com o *pancuronium*, pela menor duração de acção e pelos escassos efeitos hemodinâmicos associados<sup>25</sup>. A utilização de uma dose única de 0,1 mg/kg de estimativa de peso fetal produz a cessação quase imediata dos movimentos fetais, assegurando a paralisia durante pelo menos 1 a 2 horas<sup>6</sup>. Não há registo de efeitos adversos neonatais com esta prática.

#### COLHEITAS E CÁLCULO DO VOLUME A TRANSFUNDIR

Na grande maioria dos casos, a indicação para a transfusão fetal é a aloimunização anti-D, estando por isso indicada a determinação do grupo de sangue fetal, estado antigénico e hematócritos pré e pós transfusão. Para isso, após a agulha se encontrar devidamente localizada no vaso alvo e visível sob controlo ecográfico, colhe-se 1 ml de sangue fetal para seringa heparinizada (as seringas mais úteis são as de 1 ml por ser exercida menor pressão de aspiração). A determinação do Ht deve ser realizada num local próximo ao do procedimento, para diminuir o tempo de transporte e comunicação de resultados. O ideal será ter um aparelho de gasometria na própria sala de procedimentos. Para cálculo do Ht final, deverão ser injectados 2 ml de soro fisiológico pela agulha para remover quaisquer GR concentrados existentes na mesma, retirado 1ml inicial que será descartado e novamente 1 ml de sangue para ser analisado. O volume sanguíneo a ser transfundido é calculado a partir do hematócrito fetal, hematócrito do dador e do volume sanguíneo fetoplacentário<sup>26</sup>. O cálculo do volume fetoplacentário pode ser feito pela fórmula Mandelbrot:

$$\text{Volume fetoplacentário (ml)} = \text{estimativa de peso fetal (g)} \times 0.14$$

O volume a ser transfundido pode ser calculado segundo a fórmula:

$$\text{Volume transfusão} = \text{Volume fetoplacentário} \times (\text{Ht Final} - \text{Ht Inicial}) / \text{Ht Dador}$$

O cálculo pode ser computadorizado, simples e rápido, obviando a necessidade de amostras repetidas<sup>26</sup>. É ainda importante que o Ht do dador seja o mais elevado possível ( $\geq 75\%$ ) para reduzir o risco de hipervolemia<sup>7</sup>. O volume total para qualquer transfusão intrauterina varia geralmente entre 20 a 120 ml. A maioria das transfusões demora cerca de 20 a 60 minutos, sendo a perfusão de aproximadamente 5ml/Kg por minuto, mas pode ser aumentada em situações de hemorragia aguda<sup>27</sup>. O correcto posicionamento da agulha pode ser aferido a partir da monitorização visual

contínua da «turbulência» do fluxo na veia umbilical. A ausência deste parâmetro alerta para o mau posicionamento da agulha, acarretando, pelo menos temporariamente, a interrupção da transfusão. A frequência cardíaca é monitorizada durante todo o procedimento dirigindo intermitentemente a sonda em direcção ao coração fetal ou a uma artéria fetal. O Ht alvo no final da transfusão varia entre diferentes centros. Quando é realizada apenas uma transfusão intravascular, um Ht final de 60% é geralmente o objectivo. A utilização da terapêutica combinada intravascular e intraperitoneal visa geralmente um Ht final de 40%<sup>6</sup>. Após terminar a transfusão e realizadas as colheitas necessárias, a agulha é retirada sob controlo ecográfico. O local de transfusão é observado para detectar hemorragia prolongada ou formação de hematoma do cordão. Quando a hemorragia parou e a frequência cardíaca fetal é normal, a grávida é monitorizada com Cardiotocografia e reavaliada ecograficamente duas horas após o procedimento.

#### FONTE DE GR PARA A TRANSFUÇÃO

A principal fonte de sangue para a transfusão intrauterina é proveniente de um dador O negativo. O sangue é submetido a uma prova cruzada a fim de aferir a sua compatibilidade com o sangue materno, é rastreado para o vírus da hepatite B, citomegalovírus e HIV e irradiado para remover os leucócitos de forma a evitar a doença do enxerto *versus* hospedeiro. O Ht no concentrado de GR é entre 75-85%, de forma a reduzir o risco de hipervolemia<sup>1,7,8</sup>. Hematócritos superiores a 90% não são recomendados<sup>26</sup>. O sangue materno pode ser também uma opção<sup>1</sup>. A utilização de sangue materno requer, para além de testes rigorosos quanto à presença de agentes infecciosos acima descritos, uma lavagem das células para remoção de plasma materno que contenha anticorpos anti-D<sup>1,8</sup>.

#### INTERVALO DE TEMPO ENTRE AS TRANSFUÇÕES

O intervalo de tempo recomendado entre as transfusões é de 1 a 3 semanas, sendo determinado pelo valor de hemoglobina (Hb) pós-transfusional, tendo em conta que o decréscimo médio da Hb é de cerca de 0,4g/dl por dia<sup>1,6,7,28</sup>. Um declínio nos níveis de hemoglobina de 0,3 g/dL e 0,2 g/dL por dia, para a segunda e terceira transfusões respectivamente, pode ser utilizado para agendar a transfusão intrauterina seguinte<sup>28</sup>. A acuidade do PVS-ACM para predizer anemia fetal moderada a grave é menor nos casos já tratados com TIU. A taxa de falsos positivos é cerca de 14%



para a 1ª transfusão, 37% para a segunda e 90% da terceira<sup>29</sup>. Em doentes com 2 TIU prévias, o único factor preditor de anemia fetal é a estimativa do decréscimo da Hb fetal. Se o feto estiver gravemente anémico e/ou com hidrôpsia, o hematócrito alvo será de 30%, realizando uma nova transfusão uma semana depois, pois nestes casos, a capacidade do feto se adaptar a correcções agudas da anemia é menor<sup>7</sup>. A hidrôpsia fetal pode ser revertida em 65 % casos após 1 ou 2 transfusões, sendo que nos casos graves de hidrôpsia, esta é revertida apenas em 39% dos casos<sup>30</sup>.

#### MOMENTO DO PARTO

A experiência com a transfusão intravascular permitiu a programação do parto para idades gestacionais mais avançadas<sup>26</sup>. A última transfusão intrauterina pode ser realizada por volta das 35 semanas de gestação com programação do parto às 37-38 semanas<sup>31</sup>. Os argumentos para a realização de transfusões até idades gestacionais mais avançadas são, por um lado, obter uma redução dos riscos associados ao parto pré termo, mas também a vantagem de que a termo o recém-nascido tolera concentrações de bilirrubina mais elevadas sem desenvolver *Kernicterus*<sup>6</sup>. No entanto, em alguns casos pode estar indicada a realização de cesariana após as 32 semanas em vez da transfusão, se a dificuldade técnica é elevada, como, por exemplo, em situações de placenta posterior<sup>31</sup>.

#### Complicações

A transfusão intrauterina pode ser agora considerada uma técnica segura. O risco de perda fetal após uma transfusão intrauterina por cordocentese, varia, conforme a literatura, de 1,3 a 2,5% por procedimento<sup>1</sup>. Van Kamp *et al* reportaram todas as complicações relacionadas com a técnica: rotura prematura de membranas (0,1%), infecção intrauterina (0,3%), cesariana de emergência (2,0%), morte fetal (0,9%) e morte neonatal (0,7%)<sup>32</sup>. Neste mesmo estudo, foram detectadas taxas de mortalidade de 5,6% quando as transfusões eram realizadas antes das 20 semanas de gestação e de 1% quando realizadas entre as 20 e as 24 semanas. Mais recentemente, em 2010, um estudo evidenciou uma taxa de mortalidade de 10% quando a transfusão era realizada antes das 22 semanas de gestação<sup>33</sup>. A relativa alta taxa de mortalidade deve-se, por um lado, às dificuldades técnicas encontradas nesta idade gestacional, e por outro, ao facto do feto mais imaturo não ser capaz de tolerar as alterações hemodinâmicas verificadas após uma transfusão.

A bradicardia fetal transitória é a complicação mais

frequente, ocorrendo em 8% dos casos<sup>1</sup>, sendo frequentemente secundária à punção da artéria umbilical e vasoespasmo local da artéria. Outra causa para bradicardia refratária é a libertação de substâncias vasoativas causadas pela punção da veia umbilical ou associada a uma subida aguda no volume sanguíneo circulante e também pelo aumento da pressão na artéria umbilical. Abrandar o ritmo transfusional ou parar a transfusão, assim como oxigenoterapia materna, geralmente levam à resolução completa da bradicardia fetal. Se estas abordagens se revelarem infrutíferas, a agulha deverá ser removida e a grávida colocada em decúbito lateral esquerdo. A observação de uma função normal dos folhetos das válvulas auriculoventriculares fetais é uma boa indicação de que o débito cardíaco está a ser mantido apesar da frequência cardíaca baixa.

O estado fetal não tranquilizador é a complicação mais grave, podendo resultar em morte fetal ou levar à necessidade de cesariana emergente, com risco de asfixia neonatal e morte<sup>32</sup>. Complicações locais do cordão umbilical, como hematomas e espasmo arterial e hemorragia excessiva poderão obrigar a cesariana emergente, estando esta decisão ditada pela idade gestacional e pela gravidade da condição fetal de base<sup>7</sup>. A hemorragia a partir do local de punção é mais frequentemente observada após punção dos vasos do cordão umbilical pela via transamniótica, na maioria das vezes cessa em alguns minutos, noutros casos pode resultar em hemorragia significativa e não quantificada<sup>32</sup>. Por outro lado, a via transplacentária acarreta um maior risco de hemorragia fetomaterna. Uma das alterações metabólicas que pode ser verificada com a transfusão é a sobrecarga das reservas de ferro, com deposição intrahepática, podendo associar-se a colestase e hepatite neonatal<sup>6</sup>.

#### Desfecho neonatal

A sobrevivência após transfusão intra-uterina está relacionada com a experiência do centro e a presença de hidrôpsia fetal. Um estudo realizado em 1996, resultado de uma sinopse de 19 estudos documentou uma sobrevivência de 84% com a transfusão intravascular directa. A sobrevivência dos fetos que apresentavam hidrôpsia (74%) foi inferior à sobrevivência daqueles sem hidrôpsia (94%). Os fetos gravemente anémicos, mas sem hidrôpsia, no momento da transfusão, têm uma probabilidade 5 vezes superior de sobrevivência no período neonatal, quando comparados com os fetos com hidrôpsia<sup>6</sup>. Em 2001, van Kamp *et al* publicou um estudo realizado com 213 fetos, onde foi demons-

trada uma taxa sobrevivência de 92% nos fetos sem hidrôpsia, e de 78% nos fetos com hidrôpsia, sendo a taxa de 55% nos fetos com hidrôpsia grave. No grupo dos 80 fetos com hidrôpsia, registou-se uma taxa de sobrevivência de 98% naqueles cuja hidrôpsia foi revertida, enquanto nos que apresentavam hidrôpsia persistente, a taxa de sobrevivência registada foi de 39%<sup>30</sup>. Em 2005, o mesmo autor, num estudo com 254 fetos nos quais foram realizadas 740 transfusões, documentou uma taxa de sobrevivência de 89%<sup>32</sup>.

São escassas as publicações existentes versando o desfecho neurológico a longo prazo de crianças submetidas a transfusões intrauterinas. Alguns autores não mostraram associação entre o desfecho neurológico e número de transfusões intrauterinas, hidrôpsia fetal ou gravidade da anemia fetal<sup>34-36</sup>. No entanto, estudos recentes indicaram que a lesão cerebral é possível em fetos com doença hemolítica grave, apesar da transfusão intrauterina<sup>33,38</sup>. A patofisiologia associada às alterações cerebrais fetais ainda não está esclarecida, embora possa ser consequente a circulação hiperdinâmica causada pela anemia fetal, a hipoxia ou isquémia. Num estudo com 16 doentes com hidrôpsia que sobreviveram até aos 10 anos de idade, 2 deles desenvolveram morbidade neurológica significativa (12,5%)<sup>39</sup>. O risco de lesão cerebral não é dependente da hidrôpsia, mas sim do nível de hemoglobina, sendo o risco particularmente elevado quando o nível de hemoglobina aquando da primeira transfusão é  $\leq 2$  g/dl<sup>38,39</sup>. Numa série de 7 casos com hidrôpsia detectados com uma idade gestacional média de  $22 \pm 2,5$  semanas e apresentando uma concentração de Hb média de  $2,3 \pm 1,0$  g/dL no momento da primeira transfusão, foram descritas anomalias cerebrais em quatro dos sete fetos<sup>38</sup>. A patofisiologia destas lesões cerebrais parece ser diversa. Alguns casos demonstraram leucomalácia periventricular, provavelmente secundária a encefalopatia hipóxico-isquémica por redução extrema do oxigénio no sangue fetal. Outros casos de hemorragia cerebelosa poderão resultar de uma correcção excessiva do hematócrito em fetos anémicos e com idades gestacionais precoces. Complicações pós-natais como a exposição a elevados níveis de bilirrubina nas crianças que foram afectadas pela doença hemolítica do recém-nascido, é causa de perda auditiva sensorineural, provavelmente devido ao efeito tóxico da bilirrubina no desenvolvimento do 8º par craniano<sup>40</sup>.

### Treino, curva de aprendizagem e certificação

A percentagem de perdas fetais em centros com expe-

riência em transfusão intrauterina é de cerca de 1,6%. No entanto, vários autores demonstraram que a probabilidade de surgirem complicações é maior quando este procedimento é realizado por operadores inexperientes ou de forma irregular<sup>53-55</sup>. Vários autores confirmam uma curva de aprendizagem com um excesso de perdas fetais nos primeiros 100 procedimentos, que pode atingir os 12%. Muitos centros aproveitam os casos de terminação de gravidez por anomalia fetal para capacitar operadores inexperientes na realização de cordocentese. No entanto, esta é uma alternativa insuficiente, pois não permite avaliar com certeza até que ponto o procedimento não conduziu a perda fetal e em alguns casos não é eticamente justificável. Alguns dos obstáculos para o sucesso do treino e ganho de experiência na realização de cordocentese e transfusão intrauterina são, por um lado, a escassez de casos com indicação para cordocentese ou transfusão e por outro, a falta de um treino sistematizado, em especial com o recurso a um modelo médico. Um programa de treino de prática pré-clínica num modelo médico seguido de experiência clínica sob supervisão de operadores experientes seria recomendável. Vários autores apontam como uma taxa de sucesso estável após os primeiros 60 procedimentos no caso de operadores inexperientes<sup>53,54</sup>. Para indivíduos já com experiência em exames invasivos, a competência individual poderá ser atingida após 30-50 transfusões intrauterinas, sendo cerca de 10 procedimentos por ano o número mínimo para manter a competência<sup>53</sup>.

### CONCLUSÃO

Desde os anos 80, a transfusão intrauterina ecoguiada, com acesso vascular através da veia umbilical, é o método de eleição para tratamento da anemia fetal grave. A taxa de sobrevivência de fetos anémicos tratados com transfusão antenatal é de 89%, com uma percentagem de perdas fetais associadas ao procedimento de 1,6%<sup>31</sup>. A anemia fetal pode ser suspeitada de forma não invasiva e com elevada acuidade através do PVS-ACM, mas obriga sempre a confirmação por cordocentese, com avaliação do Ht fetal. Dificuldades técnicas relacionadas com o procedimento podem reduzir-se usando agulhas de calibre e comprimento apropriados, seleção cuidadosa do local e tipo de abordagem vascular, pré-medicação da grávida e organização do material e equipa de trabalho. A sedação materna, uso de anti-biótico profilático, a indução da maturidade pulmo-

nar com ciclo de corticóides em idades gestacionais superiores a 26 semanas e a proximidade do bloco operatório poderão reduzir as complicações do procedimento. Um programa nacional de certificação e recertificação de operadores nos Centros de Diagnóstico Pré-natal bem como avaliação dos resultados e complicações por Centro e operador seria útil para conhecer a real actividade dos diversos centros e eventual correcção de assimetrias.

## REFERÊNCIAS

- Oepkes D, Adama van Scheltema P. Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 432-8.
- Liley, AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963; 2: 1107-9.
- Cooperberg PL, Carpenter CW. Ultrasound as an aid in intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 239-41.
- Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, Whitmore DN, Karnicki J, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1981; 1: 625-7.
- Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe Rhesus haemolytic disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:373-4.
- Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 137-50.
- Brennan J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008. 22: 15-29.
- Moise KJ Jr. Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 164-76.
- Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 14:1073-5.
- Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Leo MV, Odibo AO, Campbell WA. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 985-8.
- Montgomery LD, Belfort MA, Adam K. Massive fetomaternal hemorrhage treated with serial combined intravascular and intraperitoneal fetal transfusions. *Am J Obstet Gynecology* 1995; 173:234-5.
- Haak MC, Oosterhof H, Mouw RJ, Oepkes DD, Vandenbussche FP. Pathophysiology and treatment of fetal anemia due to placental chorioangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 68-70.
- Quarello E, Stirnemann J, Nassar M, Nasr B, Bernard JP, Leleu-Huard F, Ville Y. Outcome of anaemic monochorionic single survivors following early intrauterine rescue transfusion in cases of fetofetal transfusion syndrome. *BJOG* 2008; 115: 595-601.
- Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, Chitkara U, Berkowitz RL. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 67-71.
- Howe DT, Michailidis GD. Intraperitoneal transfusion in severe, early-onset Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 880-4.
- Bowmann JM, Manning FA. Intrauterine fetal transfusions: Winnipeg 1982. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 203-9.
- Moise KJ Jr. Changing trends in the management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 421-8.
- Uhlmann RA, Taylor M, Meyer NL, Mari G. Fetal transfusion: the spectrum of clinical research in the past year. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 155-8.
- Berkowitz RL, Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K. Technical aspects of intravascular intrauterine transfusions: lessons learned from thirty-three procedures. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 4-9.
- Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1020-5.
- Nicolini U, Nicolaidis P, Fisk NM, Tannirandorn Y, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein: analysis of safety and clinical experience with 214 procedures. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 47-53.
- Copel JA, Grannum PA, Harrison D, Hobbins JC. The use of intravenous pancuronium bromide to produce fetal paralysis during intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 170-1.
- Sarno AP Jr, Wilson RD. Fetal cardiocentesis: a review of indications, risks, applications and technique. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23: 237-44.
- Westgren M, Selbing A, Stangenberg M. Fetal intracardiac transfusions in patients with severe rhesus isoimmunisation. *Br Med J (Clin Res Ed.)* 1988; 296: 885-6.
- Leveque C, Murat I, Toubas F, Poissonnier MH, Brossard Y, Saint-Maurice C. Fetal neuromuscular blockade with vecuronium bromide: studies during intravascular intrauterine transfusion in isoimmunized pregnancies. *Anesthesiology* 1992; 76: 642-4.
- Mandelbrot L, Daffos F, Forestier F, MacAleese J, Descombey D. Assessment of fetal blood volume for computer-assisted management of in utero transfusion. *Fetal Ther* 1988; 3: 60-6.
- Skupski DW, Wolf CFW, Bussel JB. Fetal transfusion therapy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 181-92.
- 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.
- Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaidis KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1550-6.
- van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Kanhai HH. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 668-73.
- Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Eilers PH, Kanhai HH. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 2000; 92: 91-6.
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, Kanhai HH. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 171-7.



33. Yinon Y, Visser J, Kelly EN, Windrim R, Amsalem H, Seaward PG, Ryan G. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:601-6.
34. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO, Carpenter RJ. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 858-63.
35. Grab D, Paulus WE, Bommer A, Buck G, Terinde R. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 165-8.
36. Janssens HM, de Haan MJ, van Kamp IL, Brand R, Kanhai HH, Veen S. Outcome for children treated with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism. *J Pediatr* 1997; 131: 373-80.
37. Weisz B, Rosenbaum O, Chayen B, Peltz R, Feldman B, Lipitz S. Outcome of severely anaemic fetuses treated by intrauterine transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F201-4.
38. Ghi T, Brondelli L, Simonazzi G, Valeri B, Santini D, Sandri F, Ancora G, Pilu G. Sonographic demonstration of brain injury in fetuses with severe red blood cell alloimmunization undergoing intrauterine transfusions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 428-31.
39. Harper DC, Swingle HM, Weiner CP, Bonthius DJ, Aylward GP, Widness JA. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:192-200.
40. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO, Carpenter RJ. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 858-63.
41. de Crespiigny LC, Robinson HP, Quinn M, Doyle L, Ross A, Cauchi M. Ultrasound-guided fetal blood transfusion for severe Rhesus isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 529-32.
42. Nicolaidis KH, Soothill PW, Rodeck CH, Clewell W. Rh disease: intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis. *Fetal Ther* 1986; 1: 185-92.
43. Berkowitz RL, Chitkara U, Goldberg JD, Wilkins I, Chervenak FA, Lynch L. Intrauterine intravascular transfusions for severe red blood cell isoimmunization: ultrasound-guided percutaneous approach. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 574-81.
44. Orsini LF, Pilu G, Calderoni P, Zucchini S, Tripoli N, Pittalis MC, Brondelli L, Gabrielli S, Sermasi G, Bovicelli L. Intravascular intrauterine transfusion for severe erythroblastosis fetalis using different techniques. *Fetal Ther* 1988; 3: 50-9.
45. Grannum PA, Copel JA, Moya FR, Scioscia AL, Robert JA, Winn HN, Coster BC, Burdine CB, Hobbins JC. The reversal of hydrops fetalis by intravascular intrauterine transfusion in severe isoimmune fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 914-9.
46. Barss VA, Benacerraf BR, Greene MF, Frigoletto FD. Use of a small-gauge needle for intrauterine fetal transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1057-8.
47. Ronkin S, Chayen B, Wapner RJ, Blocklinger A, Davis G, Roberts N, Hux CH. Intravascular exchange and bolus transfusion in the severely isoimmunized fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 407-11.
48. Poissonnier MH, Brossard Y, Demedeiros N, Vassileva J, Parnet F, Larsen M, Gosset M, Chavinie J, Huchet J. Two hundred intrauterine exchange transfusions in severe blood incompatibilities. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 709-13.
49. Pattison N, Roberts A. The management of severe erythroblastosis fetalis by fetal transfusion: survival of transfused adult erythrocytes in the fetus. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 901-4.
50. Nicolini U, Kochenour NK, Greco P, Letsky E, Rodeck CH. When to perform the next intra-uterine transfusion in patients with Rh allo-immunization: combined intravascular and intraperitoneal transfusion allows longer intervals. *Fetal Ther* 1989; 4: 14-20.
51. Harman CR, Bowman JM, Manning FA, Menticoglou SM. Intrauterine transfusion-- intraperitoneal versus intravascular approach: a case-control comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1053-9.
52. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Widness JA, Grant SS, Estle L. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. Outcome of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1302-7.
53. Lindenburg IT, Wolterbeek R, Oepkes D, Klumper FJ, Vandenbussche FP, van Kamp IL. Quality control for intravascular intrauterine transfusion using cumulative sum (CUSUM) analysis for the monitoring of individual performance. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:307-14.
54. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Phadungkiatwatana P, Ptanpanus S, Tongsong T. Midpregnancy cordocentesis training of maternal-fetal medicine fellows. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 65-8.
55. Nizard J, Duyme M, Ville Y. Teaching ultrasound-guided invasive procedures in fetal medicine: learning curves with and without an electronic guidance system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 274-7.