

Avaliação da hemorragia feto-materna em puérperas com indicação para ministração de imunoglobulina anti-D

Evaluation of fetomaternal hemorrhage in postpartum patients with indication for administration of anti-D immunoglobulin

Eduardo Baiochi ¹
Luiz Camano ¹
José Orlando Bordin ²

Abstract

This study evaluated fetomaternal hemorrhage (FMH) in 343 postpartum patients who required prophylaxis of Rh alloimmunization with anti-D immunoglobulin. The rosette test was applied to screen for patients needing quantitative determination of fetal blood transferred from the maternal circulation, which was then measured by the Kleihauer-Betke test (K-B). The rosette test was positive in 22 cases (6.4%). In five of these cases, K-B did not show fetomaternal hemorrhage (a 1.45% false-positive rate for the rosette test), and in one case the test was inconclusive. There were 8 cases with FMH < 10ml (2.3%), 6 cases with FMH from 10 to 30ml (1.7%), and two cases with FMH > 30ml (0.58%), requiring a supplementary dose of anti-D. The study concludes that following the rosette test, additional evaluation of FMH using a quantitative test was unnecessary in 93.6% of the cases.

Fetal Erythroblastosis; Fetomaternal Transfusion; Rho(D) Immune Globulin

Introdução

Hemorragia feto-materna é a transferência de sangue fetal para o compartimento intravascular materno, devido à ruptura na membrana vâsculo-sincicial da placenta ¹. A transferência de elementos figurados do sangue fetal constitui a base da etiopatogenia de várias afecções, como se verifica na doença hemolítica perinatal ², na plaquetopenia aloimune perinatal ³, nas reações do tipo enxerto *versus* hospedeiro e possivelmente na gênese de algumas doenças auto-ímmunes ⁴.

A chave para o aprofundamento dos estudos da hemorragia feto-materna veio com a descrição do teste da eluição ácida (K-B), por Kleihauer et al. ⁵, em 1957, que diferencia hemácias contendo hemoglobina fetal (HbF) daquelas contendo hemoglobina do adulto, por meio da resistência à eluição ácida que a primeira apresenta. Inúmeros estudos foram produzidos avaliando os mais diversos aspectos da hemorragia feto-materna, porém a real dimensão de sua ocorrência só foi conhecida com o surgimento de técnicas mais sensíveis. Medearis et al. ⁶, em 1984, utilizando-se de citometria de fluxo, relataram a presença de hemácias fetais na circulação sangüínea de todas as puérperas, colocando a hemorragia feto-materna como um fenômeno de ocorrência universal. Fato que mais tarde foi comprovado com o surgimento de novas técnicas, como a hibridiza-

¹ Departamento de Obstetrícia, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

Correspondência

E. Baiochi
Departamento de Obstetrícia,
Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.
Rua Napoleão de Barros 715,
8º andar, Hospital São Paulo,
São Paulo, SP
04024-002, Brasil.
baiochi.toco@epm.br

ção fluorescente *in situ* (FISH), que evidenciaram a presença de pelo menos um eritrócito fetal para cada 10 a 100 milhões maternos na circulação das gestantes ⁷.

Embora freqüente, a quantidade de sangue fetal transferida é usualmente muito pequena. Sebring & Polesky ⁸, em ampla revisão de trabalhos que avaliaram a ocorrência de hemorragia feto-materna através da técnica de eluição ácida, publicada em 1990, assinalaram volumes menores que 0,1ml durante a gestação em 90,0% das ocorrências. No parto constataram transferências menores que 0,05ml de sangue fetal em 74,0% das vezes, menos de 1ml em 96,0%, menos de 6ml em 99,0% e menos de 30ml em 99,6% dos casos. Porém, quanto maiores os volumes transferidos maior o risco de aloimunização ⁹, e volumes tão pequenos como 0,1ml de glóbulos vermelhos pode iniciar uma resposta aloimune em bons respondedores ¹⁰.

Os antígenos eritrocitários de origem exclusivamente paterna existentes no feto, responsáveis pela aloimunização materna, podem pertencer a numerosos sistemas, públicos ou familiares, com poder antigênico variável, porém Levine et al. ¹¹, em 1941, já assinalavam que a incompatibilidade Rh entre mãe e feto era responsável por 95,0% dos casos da doença hemolítica perinatal, sendo o antígeno D notoriamente o mais implicado, condição que se mantém em nosso meio ¹².

Entre nós, o antígeno Rh(D) está presente em torno de 85,0% dos indivíduos da raça branca, em 90,0% a 95,0% dos negros e praticamente em 100,0% dos amarelos e índios ^{13,14}. Ocorrências semelhantes foram apontadas na população americana, relatando 9,2% de uniões com incompatibilidade Rh entre brancos e 4,5% entre negros ¹⁵. O antígeno Rh(D) já está bem desenvolvido e expresso nas hemácias a partir da sexta semana de gestação ¹⁶.

Nos anos de 1960 a 1966, grupos de pesquisadores da Inglaterra e dos Estados Unidos ¹⁷ realizaram estudos em voluntários, concluindo que era possível prevenir a aloimunização Rh pelo emprego da imunoglobulina G anti-D, que desde 1968 foi licenciada para uso pós-parto nos Estados Unidos e em 1970 passou a vigorar como programa de saúde pública, na profilaxia da doença hemolítica perinatal. A dose de 10µg de anti-D para cada mililitro de sangue fetal Rh positivo mostrou-se eficaz em evitar a aloimunização ⁹, porém seu exato mecanismo de ação ainda não está bem estabelecido ¹⁸. O termo hemorragia feto-materna excessiva vem sendo habitualmente empregado para designar aqueles eventos nos quais o volume transferido de hemácias fetais para a circulação materna su-

perire a capacidade de neutralização conferida pela dose de anti-D utilizada.

Temos atualmente duas grandes correntes em relação à profilaxia da aloimunização Rh(D), a *Britânica* e a *Americana* (Tabela 1). Engajados na linha inglesa temos Escócia, França, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Cuba e partes da Alemanha, entre outros, onde a dose padronizada de anti-D é de 100 a 125µg (que previne a imunização por volumes de 10 a 12ml de sangue fetal), a qual cobriria adequadamente às necessidades de 99,2% das ocorrências ¹⁹. No esquema americano, o qual seguimos, a dose padronizada é de 250 a 300µg (que previne a imunização por volumes de 25 a 30ml de sangue fetal), que seria adequada para 99,7% das eventualidades ²⁰.

Tanto no esquema americano como no britânico, está prevista avaliação da hemorragia feto-materna excessiva, por meio de provas qualitativas e/ou quantitativas, de forma que se possa assegurar que a dose de anti-D empregada não foi insuficiente, exceção feita apenas para gestações interrompidas antes da 12ª semana ^{19,20}. Em nosso meio, não temos conhecimento que tal expediente, mesmo nos grandes centros, seja adotado rotineiramente. O Ministério da Saúde, por meio de seu *Manual Técnico para Gestação de Alto Risco* ²¹, define normas para prevenção da sensibilização pelo fator Rh(D), porém não faz qualquer menção sobre avaliação de hemorragia feto-materna excessiva, nem tampouco define a dose de imunoglobulina anti-D a ser aplicada nas diversas situações clínicas, em que pese o fato de dispormos somente de apresentações de 250 e 300µg de anti-D.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ²², em 1984, recomendava avaliação da hemorragia feto-materna excessiva apenas em mulheres consideradas de elevado risco para transferência excessiva, como nos casos de óbito fetal, sangramento anteparto, versão externa, placenta de inserção baixa, descolamento prematuro de placenta, parto cesáreo e remoção manual da placenta. Outros autores ^{8,23,24} ainda acrescentaram como fatores de risco a amniocentese, funiculocentese, politraumatismo ou trauma abdominal, morte do recém-nascido nas primeiras 72 horas após o parto, tumores placentários, gemelidade monocoriônica, bem como a anemia neonatal (Hemoglobina < 13,5g/l).

Porém, outros autores ^{8,25} relataram que 50,0% das pacientes que tiveram hemorragia feto-materna maior que 30ml não apresentaram nenhum dos fatores de risco definidos pelo ACOG. Ressalte-se que muitos autores ^{8,25,26}

Tabela 1

Esquemas de profilaxia com imunoglobulina anti-D.

Indicações obstétricas para anti-D	Padrão americano 20,26,28	Padrão britânico 19
Interrupção da gravidez até 12ª semana	50µg*	50µg*
Interrupção da gravidez após 12ª semana	300µg	50µg* até 20ª semana 100µg após 20ª semana
Anteparto (rotina na 28ª semana)	300µg*	100µg*
Anteparto (rotina na 34ª semana)	-	+100µg*
Amniocentese, manipulação ou trauma	300µg	Idem a interrupção
Cordocentese ou biópsia vilo corial	300µg	Idem a interrupção
Hemorragia obstétrica	300µg	100µg
Pós-parto	300µg	100µg
Avaliação da hemorragia feto-materna excessiva	Recomendada	Obrigatória

* Dispensada de avaliação para hemorragia feto-materna excessiva.

acreditam que tal evento não possa ser previsto, recomendando que todas as candidatas a receber profilaxia com anti-D tenham quantificado, ou pelo menos, rastreadas por testes qualitativos, possíveis transfusões feto-maternas excessivas, procedimento que também vem sendo endossado pelo ACOG desde 1999²⁰.

Basicamente, na avaliação da hemorragia feto-materna, contamos com métodos qualitativos: micro D^u, teste da roseta, polietilenoglicol (PEG) D^u e teste da aglutinação em gel; e outros quantitativos: *enzyme-linked antiglobulin test* (ELAT), citometria de fluxo (CF) e eluição ácida (Kleihauer-Betke), detalhados em publicação anterior²⁷.

Proposição

Nosso estudo teve por objetivo avaliar o volume de sangue fetal transferido para circulação materna nas puérperas em que se impõem a profilaxia da aloimunização Rh com imunoglobulina anti-D, a fim de detectar casos de hemorragia feto-materna excessiva e contribuir para ministração da dose mais adequada, bem como fornecer subsídios para uma comparação crítica do programa brasileiro de profilaxia da aloimunização RhD.

Método

O andamento do estudo seguiu o delineamento resumido no organograma apresentado na Figura 1.

O teste da roseta, com tratamento enzimático, foi realizado conforme preconizado pela

American Association of Blood Banks (AABB)²⁸. A formação de mais de uma roseta a cada três campos foi considerado um teste positivo.

O teste de Kleihauer-Betke foi realizado conforme preconizado pela AABB²⁸. Contamos 2 mil hemácias, sob microscopia, no aumento de 40x, anotando o número de células fetais, que foram identificadas pela sua coloração rósea escura, e de células maternas ou células “fantasmas”, sendo apurada a porcentagem de hemácias fetais. O volume de hemorragia feto-materna em mililitros foi dado pelo produto deste porcentual obtido por 50.

O custo médio efetivo para cada paciente avaliada por este protocolo foi de R\$ 10,39. Não estão incluídas nesse custo as despesas com equipamentos permanentes necessários aos procedimentos, como centrífuga e microscópio, já que os mesmos estavam disponíveis para a rotina do Serviço de Imunohematologia.

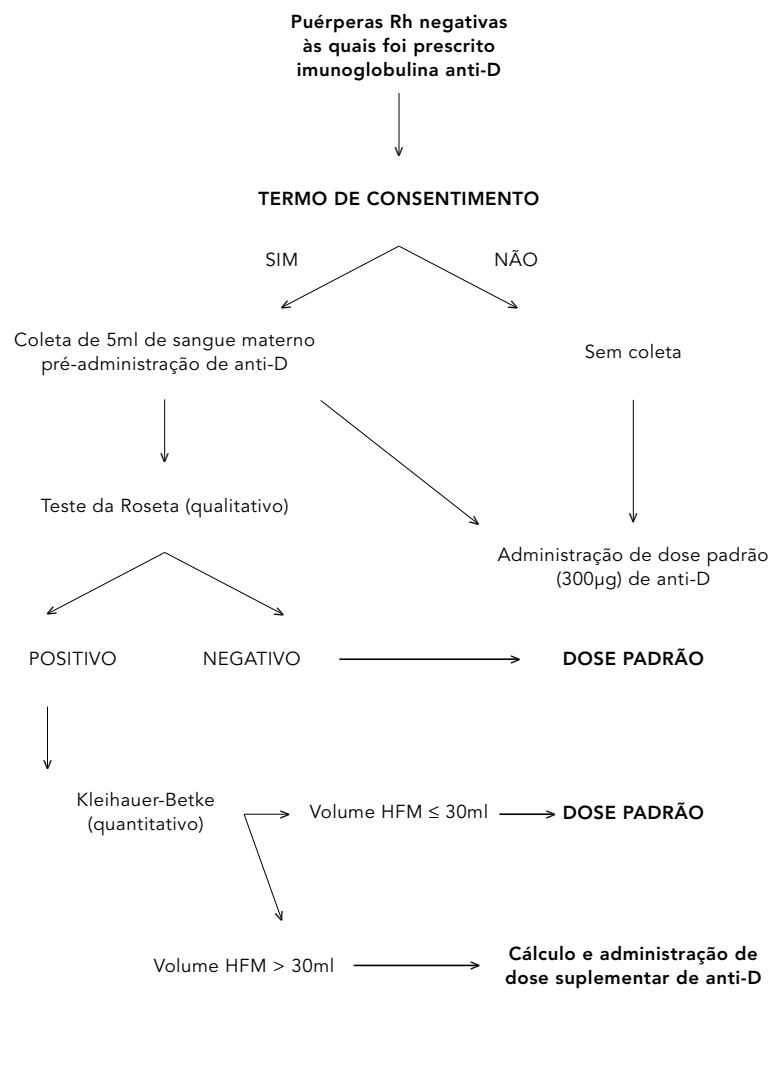
Este estudo foi considerado de acordo com os princípios éticos, tendo recebido parecer favorável dos Comitês de Ética Médica da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM)/Hospital São Paulo, e do Hospital Municipal e Maternidade Escola Dr. Mario de Moraes A. Silva.

Casuística

O estudo foi realizado em conjunto, entre o Departamento de Obstetrícia e a Disciplina de Hematologia do Departamento de Medicina da UNIFESP-EPM. As pacientes foram oriundas da rede de hospitais coordenados pela UNIFESP-EPM, a saber: Hospital São Paulo, Hospital Vila Maria, Hospital Diadema, além da Ma-

Figura 1

Organograma para detecção e quantificação da hemorragia feto-materna.



ternidade Dr. Mário de Moraes A. Silva, localizada na Vila Nova Cachoeirinha, ligada à Secretaria de Saúde do Município de São Paulo, na Zona Oeste da cidade.

Durante o período de um ano, entre 1^o de março de 2002 e 28 de fevereiro de 2003, recebemos para avaliação 345 amostras sanguíneas de puérperas indicadas para o recebimento de anti-D. Desse total, foram excluídos dois casos cujas amostras encontravam-se hemolisadas, inadequadas para a aplicação dos testes.

As 343 pacientes da nossa casuística apresentaram idade média de 25,3 ± 6,8 anos e paridade média de 2,2 ± 1,5 partos. Entre as puérperas observamos que a condição de incompa-

tabilidade materno fetal para o sistema ABO, caracterizada pela presença no sangue materno de anticorpos naturais desse sistema, dirigidos para antígenos eritrocitários do recém-nascido, esteve presente em 63 (19,0%) dos casos em questão.

Resultados

Durante o período de um ano, recebemos 343 amostras válidas para avaliação da hemorragia feto-materna. A aplicação do teste de roseta revelou 22 (6,4%) resultados positivos e 321 (93,6%) negativos entre as 343 avaliações.

Todas as amostras que tiveram um teste de roseta positivo foram submetidas ao teste de Kleihauer-Betke. Os resultados estão na Figura 2. Em cinco amostras o teste de K-B não apontou hemorragia feto-materna (falso positivo do teste de roseta de 1,45%) e um caso foi inconclusivo.

Na Tabela 2 são detalhados os casos que demonstraram hemorragia feto-materna no teste de K-B. A paciente de número 1 apresentou um teste de K-B inconclusivo, uma vez que nas lâminas preparadas para o teste não houve eluição da hemoglobina das hemácias maternas que então foram coradas pela eritrosina, não permitindo segurança na sua distinção dos eritrócitos fetais. Essa paciente foi convocada para coleta de nova amostra, porém não retornou ao serviço.

Na Tabela 2 e na Figura 2, também podemos observar que a ocorrência de hemorragia feto-materna excessiva pelo critério americano (≥ 30 ml) aconteceu em duas pacientes (0,58%) de nossa casuística, sendo que uma delas teve um parto vaginal sem intercorrências e a outra apresentava inserção baixa de placenta sendo submetida a parto cesariana.

O consumo de anti-D, entre as pacientes do estudo, segundo os critérios americano ou britânico de utilização do anti-D, excluído um caso onde não foi possível a apuração do volume de hemorragia feto-materna, pode ser observado na Tabela 3.

Discussão

Embora a hemorragia feto-materna excessiva seja fenômeno de baixa ocorrência, com incidência variando de 0,2% a 3,0%^{29,30}, assinala-se que a sensibilização Rh(D) possa ocorrer em 26,0% das pacientes tratadas com subdoses de imunoglobulina¹⁵.

A prevalência de mulheres Rh negativas sensibilizadas ainda é maior que a esperada

em muitos países que fazem uso da imunoglobulina anti-D na profilaxia da aloimunização Rh(D), basicamente devido ao não emprego do anti-D em doses adequadas nas situações conhecidas como de risco, ou ainda a aloimunização durante a gestação devido à hemorragia feto-materna silenciosa³¹.

A realização rotineira de testes para avaliação da ocorrência de hemorragia feto-materna excessiva é ainda uma questão em aberto. Países como Inglaterra, Irlanda, Austrália, França e Canadá adotam dose padrão menor de anti-D e sempre a realizam¹⁹; os Estados Unidos que utilizam dose padrão maior de imunoglobulina anti-D, também têm recomendado tal avaliação^{22,28}. Um grande contingente de países latino-americanos, africanos, muitos outros europeus e o Brasil, que seguem o esquema de profilaxia americano, não realizam qualquer teste para surpreender casos de hemorragia feto-materna excessivas, embora preconizado por alguns autores entre nós^{12,23,32}.

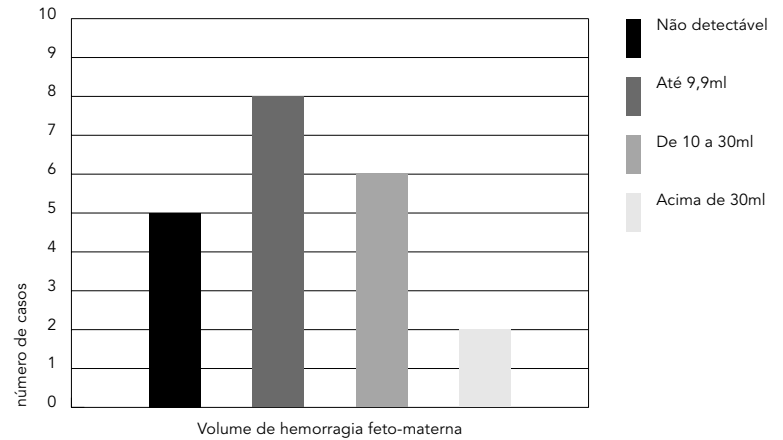
A escolha do método de avaliação da hemorragia feto-materna depende da dose de anti-D padronizada no esquema de profilaxia, que em última análise, vai nos dizer a partir de qual volume consideraremos a hemorragia feto-materna excessiva e qual prova laboratorial melhor se aplica a essa condição. Esse teste idealmente deveria ter baixo custo, fácil execução, boa reprodutibilidade, baixo índice de falso positivo e nenhum falso negativo. Composto sobre essas diversas facetas optamos pelo teste de roseta para triagem de quais casos necessitariam sofrer determinação quantitativa, e para essa determinação optamos pelo teste de Kleihauer-Betke, que entre países desenvolvidos ainda é o mais utilizado e em nosso meio largamente disponível.

O índice de testes de roseta falsos positivos obtidos em nosso estudo, de 1,45%, foi semelhante àquele apontado na literatura entre 0,5% a 1,5% em misturas controladas, simulando hemorragia feto-materna de 0,06 a 2,0%^{33,34}.

O teste de K-B isoladamente apresenta índices de falso negativo de 3,0% e falso positivo de 12,0%, o que corresponde a uma sensibilidade de 75,0% e especificidade de 86,0%, que conferem valor clínico ao teste³⁵. Embora haja boa correlação entre o volume real de hemorragia feto-materna e os valores apurados pelo teste de K-B³⁶, os mesmos autores também referiram variabilidade deste teste da ordem de 50,0%. A redução desse inconveniente vem sendo perseguida por meio do rigoroso cumprimento da sua metodologia de execução e implementação de controle de qualidade para os laboratórios que o realizam³⁷. Em função do

Figura 2

Resultados do teste de Kleihauer-Betke entre as pacientes com teste de roseta positivo* no estudo.



* Excluído 1 caso inconclusivo.

pré-dito é recomendado pelo ACOG²⁰ e pela AABB²⁸ o emprego de 300mg adicionais, além daquela dose estimada pelo volume de hemorragia feto-materna apurado laboratorialmente, sendo relatado que até 1/5 das pacientes receberia subdoses de anti-D sem essa estratégia³⁸.

A ocorrência de amostras onde não é possível a nítida diferenciação entre células fetais e maternas por meio da eluição ácida, mesmo depois de adequado preparo da lâmina, é relatada em casos onde as hemácias maternas apresentam níveis aumentados de hemoglobina fetal (HbF > 10,0 a 15,0%), tornando esses eritrócitos ácido resistentes²⁸. Isso é descrito em portadoras de anemias hereditárias e mesmo em parte das gestantes normais. Essa poderia ser a causa da falha na determinação do volume de hemorragia feto-materna na paciente 1 do estudo (Tabela 2). Nesses casos, a literatura recomenda a avaliação por testes de aglutinação ou, em locais onde seja disponível, a realização de citometria de fluxo²⁸.

Diversos autores tentaram estabelecer quais seriam aquelas pacientes de maior risco para hemorragia feto-materna excessiva^{8,22,23,32} e assim otimizar a realização de testes visando à sua detecção. Em nossa casuística observamos que pelo menos um dos fatores considerados de risco esteve presente em apenas metade das pacientes, considerando o critério americano de hemorragia feto-materna excessiva e em 2/3 dos casos de acordo com o critério britânico

Tabela 2

Resultados do teste de Kleihauer-Betke entre as amostras das puérperas do estudo com teste de roseta positivo*.

Paciente	Evento indicador para uso de anti-D	Fator de risco para hemorragia feto-materna	Hemorragia feto-materna no teste de K-B (ml)	Grupo sangüíneo	
				Materno	Recém-nascido
1	parto cesárea	parto cesárea	inconclusivo	B	O
2	parto normal	não	2,5	O	O
3	parto cesárea	parto cesárea	2,5	O	O
4	parto cesárea	parto cesárea corporal	4,5	AB	B
5	parto normal	não	5,0	A	A
6	parto normal	não	5,0	O	O
7	parto cesárea	parto cesárea	5,0	O	O
8	parto fórcepe	não	5,0	O	O
9	parto normal	não	7,5	O	O
10	parto normal	óbito fetal	10,0	AB	NA
11	parto cesárea	parto cesárea	10,0	A	A
12	parto normal	não	12,5	A	O
13	parto fórcepe	não	15,0	AB	B
14	parto normal	óbito fetal + DPP	15,0	O	NA
15	parto cesárea	parto cesárea	18,5	A	A
16	parto normal	não	42,5	B	O
17	parto cesárea	parto cesárea + IBP	58,0	B	AB

DPP = descolamento prematuro da placenta; IBP = inserção baixa de placenta; K-B = Kleihauer-Betke; NA = não apurado.

* Excluídos 5 casos falsos positivos.

Tabela 3

Consumo de anti-D entre puérperas com base na avaliação da hemorragia feto-materna pelos testes de roseta e Kleihauer-Betke, segundo critérios americano e britânico de profilaxia da aloimunização Rh(D).

Puérperas segundo avaliação da hemorragia feto-materna	Número de casos*	Consumo de anti-D**	
		Padrão americano	Padrão britânico
Teste de roseta negativo	321	96.300µg	32.100µg
Roseta (+) e K-B negativo	5	1.500µg	500µg
Roseta (+) e K-B < 10ml	8	2.400µg	800µg
Roseta (+) e 10 ≤ K-B ≤ 30ml	6**	1.800µg	1.100µg
Roseta (+) e K-B > 30ml	2**	1.200µg	1.100µg
Totais*	342	103.200µg	35.600µg

K-B = Kleihauer-Betke.

* Excluído 1 caso com amostra inconclusiva.

** Consumo de anti-D calculado sem levar em conta a variabilidade do teste de K-B, à base de 10µg/ml de hemorragia feto-materna ?.

(Tabela 2), o que esta de acordo com a literatura que aponta que se utilizarmos a presença de fatores de risco na seleção de pacientes para aplicação dos testes de detecção da hemorragia feto-materna excessiva deixaremos de oferecer doses adequadas de anti-D para até 50,0% dos casos ^{8,20}.

A hemorragia feto-materna excessiva entre puérperas em nossa casuística ocorreu em dois casos (0,58%). Se tomarmos o padrão britânico, que considera transferências excessivas aquelas iguais ou maiores que 10ml, teremos em nossas pacientes 6 (1,7%) ocorrências, mais que o referido pela literatura, que é da ordem de 0,4% a 1,0% ³⁹. Queremos, todavia, assinalar que a adoção do padrão britânico entre nós levaria à redução da ordem de 65,0% no consumo de anti-D entre nossas puérperas (Tabela 3), porém nessa condição, a aplicação de testes para avaliação da ocorrência de hemorragia feto-materna excessiva seria indispensável, afim de não se elevar o número de pacientes não protegidas adequadamente.

Estudos realizados entre doadores aleatórios da cidade de São Paulo ^{13,14} apontaram entre 87,5% e 91,8% de positividade para o antígeno Rh(D), enquanto na Maternidade Dr. Mario de Moraes A. Silva, no período de um ano, a positividade desse mesmo antígeno entre puérperas foi de 90,3%. A frequência de nascimentos com incompatibilidade Rh(D) entre mães e recém-nascidos constatada na mesma instituição foi de 7,0%.

Dados da última totalização disponibilizada pelo Ministério da Saúde ⁴⁰ reportam que no ano 2000 foram assinalados 3.206.761 nascimentos vivos no Brasil. Se extrapolarmos nossos dados populacionais, obtidos em São Paulo, podemos estimar que 7,0% desses partos, 224.447, ocorreram entre mulheres Rh negativas com recém-nascidos Rh positivos. Excluindo desse montante 8,2% de sensibilizadas ⁴¹, chegamos ao número de 206.066 mulheres, entre aquelas com nascidos vivos, susceptíveis à aloimunização Rh e, portanto, devendo receber profilaxia com anti-D. Com base na ocorrência de 0,58% de hemorragia feto-materna excessiva, apurada em nosso estudo, podemos estimar, projetando nos dados do ano 2000 acima referidos, que 1.195 pacientes/ano estejam inadequadamente protegidas devido ao emprego de subdoses de anti-D, sendo que aproximadamente 1/4 desses casos se tornarão aloimunizadas ¹⁵, colaborando para a prevalência da doença hemolítica perinatal com 311 novos casos potenciais por ano apenas entre as puérperas de nativos. O uso de altas doses de anti-D, não realizando teste algum para surpreen-

der os casos de hemorragia feto-materna excessiva mostra-se temerário, expondo essas pacientes ao risco de sensibilização ⁴².

O custo médio estimado em nosso estudo por paciente avaliada quanto à ocorrência de hemorragia feto-materna excessiva foi de R\$ 10,39. Se aplicássemos essa metodologia a todas as puérperas Rh negativas, candidatas a receberem profilaxia com anti-D, referidas no parágrafo anterior em 206.066 no ano de 2000 no Brasil, teríamos um gasto da ordem de R\$ 2.141.025,70/ano, que representariam um custo médio de R\$ 6.884,33 para cada um dos 311 casos de sensibilização evitados. Essa cifra deve ser comparada àquela decorrente do manejo e tratamento de gestantes aloimunizadas e seus recém-natos acometidos de doença hemolítica perinatal. Valores, levantados no Reino Unido ⁴³, apontam redução de gastos pelo Sistema de Saúde da ordem de 4.000 libras (aproximadamente R\$ 18.800,00) para cada caso de aloimunização Rh(D) prevenida.

No epílogo dessas considerações, alicerçado em dados oriundos de nosso estudo, gostaríamos de realçar a importância da incorporação da avaliação da transferência sangüínea feto-materna na rotina do atendimento àquelas que devam receber imunoglobulina anti-D frente a eventos de risco para aloimunização Rh(D).

Em nossa óptica, o alcance desse procedimento não se limitaria ao fato de ser uma importante ferramenta na detecção de casos com hemorragia feto-materna excessiva, de custo benefício favorável, para fins de suplementação do anti-D além da dose padrão. Outrossim, podemos contar com outros benefícios:

- Atuaria como um segundo nível de controle na prescrição da imunoglobulina, evitando o uso inapropriado em casos de erro na determinação do grupo sangüíneo Rh(D);
- Permitiria maior racionalidade no uso do anti-D, uma vez que, associado à disponibilização no mercado nacional da apresentação de 100µg da imunoglobulina, permitiria reduções no consumo da ordem de 65,0% entre puérperas, se adotássemos o esquema britânico de profilaxia da aloimunização Rh(D).

Conclusões

Avaliamos 343 puérperas Rh negativas às quais foi indicada profilaxia da aloimunização com emprego de imunoglobulina anti-D. Realizamos o teste de roseta, para triagem dos casos que necessitariam determinação quantitativa do volume de sangue fetal transferido, que foi então apurado pelo teste de Kleihauer-Betke.

Com base nessa avaliação da hemorragia feto-materna pudemos concluir que:

- A aplicação do teste de triagem (roseta) dispensou 93,6% dos casos de avaliação adicional da hemorragia feto-materna por método quantitativo;
- A ocorrência de hemorragia feto-materna excessiva (maior que 30ml) entre as puérperas da nossa casuística foi de 0,58% (2 casos);

- A implementação rotineira da detecção de hemorragia feto-materna excessiva entre pacientes que recebem profilaxia com anti-D é factível, teve custo médio de R\$ 10,39 por paciente e conferiu cobertura adequada a um maior número de casos.

Resumo

Avaliamos a ocorrência da hemorragia feto-materna entre 343 puérperas que receberiam profilaxia da aloimunização Rh com emprego de imunoglobulina anti-D. Realizamos o teste de roseta para triagem dos casos que necessitariam determinação quantitativa do volume de sangue fetal transferido para circulação materna, que foi então apurado pelo teste de Kleihauer-Betke (K-B). O teste de roseta apresentou resultado positivo em 22 casos (6,4%). Em cinco dessas amostras o teste de K-B não apontou hemorragia feto-materna (falso positivo do teste de roseta de 1,45%) e noutra a leitura do teste não foi conclusiva. Tivemos oito casos com volume apurado de hemorragia feto-materna < 10ml (2,3%), seis com hemorragia feto-materna entre 10 e 30ml (1,7%) e duas puérperas apresentaram transferência sangüínea feto-materna maior que 30ml (0,58%), necessitando suplementação além da dose padrão de anti-D. O teste de roseta dispensou 93,6% das pacientes da avaliação adicional da hemorragia feto-materna por método quantitativo.

Eritroblastose Fetal; Transfusão Feto-materna; Imunoglobulina Rho(D)

Colaboradores

L. Camano e J. O. Bordin tiveram participação na concepção e delineamento do estudo, na interpretação dos dados, na revisão do conteúdo, bem como na elaboração da versão final para publicação. E. Baiochi, além de participação em todas as etapas supracitadas, realizou todos os testes aplicados no estudo, bem como a captação e análise dos dados.

Referências

1. Brossard Y, Pons JC, Jrad I, Van Nifterik J, Gillot R, Saure C, et al. Maternal-fetal hemorrhage: a reappraisal. *Vox Sang* 1996; 71:103-7.
2. Zipursky A, Pollok J, Neelands P, Chown B, Israels LG. The transplacental passage of foetal red blood cells and the pathogenesis of Rh immunization during pregnancy. *Lancet* 1963; ii:489-94.
3. Kaplan C, Fórestier F, Daffos F, Tchernia G, Walters A. Management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 1996; 10:233-40.
4. Nelson JL. Non-host cells in the pathogenesis of autoimmune disease: a new paradigm? *Ann Rheum Dis* 1999; 58:518-20.
5. Kleihauer E, Braun H, Betke K. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klin Wochenschr* 1957; 35:637-8.
6. Medearis AL, Hensleigh PA, Parks DR, Herzenberg LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:290-5.
7. Bohmer RM. Fetal cells from maternal blood: purpose, biological questions, technical challenges. *Intervirology* 1998; 41:226-31.
8. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion* 1990; 30:344-57.
9. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, O'Connor RR, Ho TY, Tripodi D. Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion* 1971; 11:333-9.
10. Jacobovicz R, Williams L, Silberman F. Immunization of Rh-negative volunteers by repeated injections of very small amounts of Rh-positive blood. *Vox Sang* 1972; 23:376-81.

11. Levine P, Burnham L, Katzin EM, Vogel P. The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:925-37.
12. Cabral ACV, Taveira MR, Pereira AK, Leite HV. Isoimunização materna pelo fator Rh: histórico e perspectiva. *Femina* 2000; 28:205-7.
13. Novaretti MCZ. Estudo dos grupos sanguíneos em doadores de sangue caucásios e negróides na Cidade de São Paulo [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1995.
14. Moreira G, Bordin JO, Kuroda A, Kerbauy J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. *Am J Hematol* 1996; 52:197-200.
15. Berger GS, Keith L. Utilization of Rh prophylaxis. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25:267-75.
16. Rote NS. Pathophysiology of Rh isoimmunization. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25:243-53.
17. Clarke CA, Donohoe WTA, Durkin CM, Lehane D, McConnell RB, Sheppard PM, et al. Prevention of Rh-haemolytic disease: results of the clinical trial. A combined study from center in England and Baltimore. *BMJ* 1966; 2:907-14.
18. Pollack W. Recent understanding for the mechanism by which passively administered Rh antibody suppresses the immune response to Rh antigen in unimmunized Rh negative women. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25:255-65.
19. The Royal College Obstetricians and Gynaecology. Use of anti-D immunoglobulin for Rh-prophylaxis. <http://www.rcog.org.uk/guidelines.asp?PageID=106&GuidelineID=45> (acessado em 03/Set/2003).
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Rh(D) alloimmunization. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66:63-70.
21. Ministério da Saúde. Manual técnico – gestação de alto risco. 3ª Ed. Brasília: Área Técnica da Saúde da Mulher, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 2000.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Rh(D) isoimmunization. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1984.
23. Roucourt S, Vasques ML, Matsubayashi SR, Yamazaki CA, Sampaio E. Importância e análise crítica do teste de Kleihauer-Betke na profilaxia da isoimunização Rh nos dias atuais. *J Bras Ginecol* 1994; 104:3-5.
24. Bowman JM, Pollock JM, Peterson LE, Harman CR, Manning FA, Menticoglou SM. Fetomaternal hemorrhage following funipuncture: increase in severity of maternal red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1994; 84:839-43.
25. Ness PM, Baldwin ML, Niebyl JR. Clinic high-risk designation does not predict excess fetal-maternal hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:154-8.
26. Hartwell EA. Use of Rh immune globulin – ASCP practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:281-92.
27. Baiocchi E, Camano L. Avaliação da hemorragia feto-materna nas indicações para ministração de imunoglobulina anti-D. *Femina* 2003; 31:607-10.
28. Vengelen-Tyler V, Brecher ME, Storry JR, editors. Technical manual. 13th Ed. Bethesda: American Association Blood Banks; 1999.
29. Simon NV, Virgilio LA, Beaverson ML, Deveney LB. Detection of large fetal-maternal transfusions. *Obstet Gynecol* 1978; 52:249-51.
30. Chen JC, Davis BH, Wood B, Warzynski MJ. Multi-center clinical experience with flow cytometric method for fetomaternal hemorrhage detection. *Cytometry* 2002; 50:285-90.
31. Urbaniak SJ. The scientific basis of antenatal prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 Suppl 18:11-8.
32. Gauza JE, Riesgo IS, Farias ILG, Alves AC, Bossemeyer RP. Teste de Kleihauer-Braun-Betke: análise de 25 casos. *J Bras Ginecol* 1992; 102:85-8.
33. Eich FG, Tripoldi D. Screening and quantitating fetal-maternal hemorrhages. *Am J Clin Pathol* 1974; 61:192-8.
34. Taswell HF, Reisner RK. Prevention of Rho hemolytic disease of the newborn: the rosette method – a rapid, sensitive screening test. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:342-3.
35. Dupre AR, Morrison JC, Martin Jr. JN, Floyd RC, Blake PG. Clinical application of the Kleihauer-Betke test. *J Reprod Med* 1993; 38:621-4.
36. Bayliss KM, Kueck BD, Johnson ST, Fueger JT, McFadden PW, Mikulski D, et al. Detecting fetomaternal hemorrhage: a comparison of five methods. *Transfusion* 1991; 31:303-7.
37. Raafat A, Fraser N, Main R, Urbaniak SJ. A quality assurance scheme for the Kleihauer test: the Scottish experience 1988-1996. *Transfus Med* 1997; 7:221-6.
38. Lafferty JD, Raby A, Crawford L, Linkins LA, Richardson H, Crowther M. Fetal-maternal hemorrhage detection in Ontario. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:72-7.
39. Blood Transfusion and General Haematology. The estimation of fetomaternal haemorrhage. BCSH Blood Transfusion and Haematology Task Forces. *Transfus Med* 1999; 9:87-92.
40. Ministério da Saúde. Sistema de informações sobre nascidos vivos. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> (acessado em 03/Jul/2003).
41. Cunha SP, Sala MM, Sá MFS, Yazlle MEHD, Bailão LA, Silva RO, et al. Isoimunização feto-materna. I. Características maternas. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1982; 2:44-7.
42. Balfour RP, Williams FG, Napier JAF. Value of Kleihauer test. *BMJ* 1994; 309:1020-1.
43. Vick S, Cairns J, Urbaniak S, Whitfield C, Raafat A. Cost-effectiveness of antenatal anti-D prophylaxis. *Health Econ* 1996; 5:319-28.

Recebido em 22/Out/2003

Versão final rerepresentada em 14/Jun/2004

Aprovado em 07/Mar/2005