

INDICAÇÕES DE TRANSFUSÕES DE HEMÁCIAS NO PREMATURO

Documento Científico – Departamento de Neonatologia Sociedade Brasileira de Pediatria

Autora

Amélia Miyashiro Nunes dos Santos

Livre Docente; Professora Associada da Disciplina de Pediatria Neonatal do Departamento de
Pediatria da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.

Correspondência:

Amélia Miyashiro N dos Santos: neonatal@unifesp.br

Conflitos de interesses: Nada a declarar

Fonte financiadora: Ausente

São Paulo, 03 de julho de 2012.

INDICAÇÕES DE TRANSFUSÕES DE HEMÁCIAS NO PREMATURO

Atualmente, ao redor de 45-75% dos prematuros de muito baixo peso ao nascer recebem transfusões de hemácias durante a sua internação na unidade neonatal (1). Entretanto, não existe uma fórmula ideal para avaliar a necessidade de transfusões de hemácias em prematuros.

A adoção de critérios liberais de indicações de transfusões de hemácias, comparados aos restritos, mantêm os prematuros com taxa maior de hemoglobina e menor risco de baixa oxigenação tecidual, mas por outro lado aumenta o risco das transfusões.

As transfusões de hemocomponentes apresentam risco de transmissão de infecções como HTLV (1: 3.000.000), HIV (1: 2.000.000), Hepatite C (1: 2.000.000), Hepatite B (1: 200.000), Hepatites A/E (1/1.000.000) e citomegalovírus (1%). Além do risco infeccioso, também foram descritas alterações imunológicas como reações hemolíticas, imunomodulação e reação enxerto-hospedeiro, podendo ainda ocorrer sobrecarga hemodinâmica, hipotermia, hipercalemia e aumento de ferritina sérica (2,3).

Recentemente, alguns estudos mostraram uma associação entre transfusões de hemácias e ocorrência de enterocolite necrosante, 48 horas após a transfusão, em prematuros de muito baixo peso (4).

Assim, devido aos efeitos adversos, houve um esforço no sentido de reduzir as indicações das transfusões de hemácias nos prematuros de muito baixo peso. As principais medidas que permitiram reduzir as indicações de transfusões nos últimos 30 anos foram o controle da espoliação sanguínea e a adoção de critérios restritos de indicações de transfusões.

A adoção de critérios restritos reduz em média meia transfusão por recém-nascido transfundido, efeito semelhante ao observado pelo uso de eritropoietina recombinante que é uma droga de alto custo, de uso prolongado e aplicação dolorosa, cujo efeito em longo prazo não é bem conhecido (5-10).

Estudos que avaliaram o prognóstico em longo prazo mostraram uma tendência a apresentar pior prognóstico em recém-nascidos transfundidos com critérios restritos (11,12). Entretanto, outro estudo recente mostrou que prematuros de 500 a 1300g transfundidos de forma liberal apresentaram pior desempenho nos testes de associação, fluência verbal, memória visual e leitura, além de menor tamanho de diversas áreas do cérebro e menor quantidade de substância branca cinzenta aos 12 anos de idade, comparados aos transfundidos com critérios restritos (13,14).

Dessa forma, conclui-se que ainda não se conhece os efeitos em longo prazo da adoção de critérios restritos e liberais. Atualmente, a maioria dos serviços de neonatologia tende a adotar critérios restritos de indicações de transfusões, com base na experiência clínica (15). É importante que cada unidade estabeleça seus critérios de transfusões e avalie periodicamente a repercussão clínica do uso desse protocolo com base na experiência da unidade e na análise de literatura vigente.

Na anemia do prematuro, as indicações de concentrado de hemácias baseiam-se nas condições clínicas do recém-nascido e no valor do hematócrito ou taxa de hemoglobina. Existem vários critérios para indicações de transfusões de hemácias em prematuros, podendo-se usar como base o esquema exposto na Tabela 1 (6,16).

Não há indicação de transfusão de hemácias com base apenas no volume de sangue espoliado (16).

Escolha do concentrado de hemácias para transfusões no recém-nascido.

Na anemia do prematuro, não há indicação de transfusão de sangue total. O produto a ser utilizado é o concentrado de hemácias. Na maioria dos hemocentros brasileiros, os concentrados de hemácias são preservados em CPDA-1 (citrato-fosfato-dextrose-adenina). Tais concentrados devem ter hematócrito entre 65% a 80% e seu prazo de validade é de 35 dias. A transfusão de 10 mL/kg de concentrado de hemácias preservadas em CPDA-1 aumenta o hematócrito em 9 a 10% (17). O volume a ser transfundido em cada transfusão é de 15mL/kg. Eventualmente, se o grau de anemia é mais intenso, pode-se administrar 20mL/kg de concentrado de hemácias, devendo-se, nesse caso, avaliar previamente o risco de descompensação hemodinâmica (16).

Segundo a Agência de Vigilância Epidemiológica (ANVISA), deve-se utilizar concentrado de hemácias irradiadas para transfusões em recém-nascidos com peso inferior a 1200g, para a realização de transfusão intrauterina, exsanguineotransfusão ou quando o receptor for parente em primeiro grau do doador (17).

A irradiação das hemácias reduz o risco de reação enxerto-hospedeiro. O concentrado de hemácias irradiado pode ser utilizado até, no máximo, 28 dias após a data da irradiação, mas dentro do prazo de validade de 35 dias para hemácias preservadas em CPDA-1. O prazo máximo de 28 dias é estabelecido por causa da maior concentração de potássio no produto irradiado que aumenta o risco de hipercalemia no recém-nascido (17).

Outra norma da ANVISA é que as hemácias para uso em recém-nascidos com peso inferior a 1.200 gramas devem passar por filtros de leucócitos, com retirada de mais de 99,9% dos leucócitos originalmente presente no hemocomponente. Um concentrado de hemácias desleucocitado deve conter menos que 5×10^6 leucócitos por unidade (17). O objetivo desse procedimento é diminuir o risco de infecção por

citomegalovírus. Essa medida é muito importante porque o risco de transmissão do citomegalovírus quando não se usa o filtro de leucócitos é de 1% (2).

Outra forma de reduzir o risco de infecção por citomegalovírus é utilizar sangue de doador com sorologia negativa para citomegalovírus. Não existem estudos mostrando qual desses dois procedimentos é mais eficaz para diminuir o risco de infecção por citomegalovírus.

As hemácias irradiadas devem ser transfundidas em aproximadamente quatro horas, para diminuir o risco de hipercalemia, já que a concentração de potássio em sangue irradiado pode chegar a 80-100mEq/L. Por outro lado, as transfusões não devem durar mais de quatro horas pelo risco de contaminação bacteriana. Quando ultrapassar quatro horas, é necessário suspender a transfusão e solicitar novo concentrado para completar o volume desejado. Portanto, o controle rigoroso da velocidade da infusão do sangue é de fundamental importância para evitar o desperdício de sangue, cujo estoque é crítico em qualquer hemocentro (17).

Em condições especiais, pode haver a necessidade de uso de hemácias lavadas, que é obtido após lavagem das hemácias com solução isotônica de cloreto de sódio, com a finalidade de eliminar o excesso de plasma e de potássio. No recém-nascido, esse processo é utilizado quando há necessidade de transfusão de grandes volumes ou quando o concentrado de hemácias apresenta concentração elevada de potássio. A lavagem das hemácias é útil também quando se deseja retirar o máximo possível do plasma em reações alérgicas à transfusão. As hemácias lavadas devem ser transfundidas dentro de 4 horas após preparo se mantido em temperatura ambiente e no máximo em 24 horas, se mantido no refrigerador (17).

Lembrar que é proibida qualquer manipulação de hemocomponentes na unidade neonatal. Todo procedimento deve ser realizado apenas pelo profissional especializado em hemoterapia e em local apropriado (17).

Os prematuros com peso ao nascer inferior a 1000g e que apresentam inúmeras intercorrências nas primeiras semanas de vida podem necessitar de transfusões múltiplas. Nesses casos, para reduzir o número de exposição a diferentes doadores, podem ser utilizadas as bolsas de transferências pediátricas que são múltiplas bolsas ligadas a uma bolsa-mãe, na qual é armazenado o sangue de um doador. A cada transfusão no prematuro, utiliza-se uma das bolsinhas e, assim, se necessário, o recém-nascido pode receber várias transfusões de um único doador. Esse método permite reduzir o número de doadores, pois o sangue de um único doador pode ser utilizado até quatro vezes (conjunto com quatro bolsas) no mesmo recém-nascido até o prazo de validade do produto. Ao adotar esse método, deve-se tomar o cuidado de transfundir o volume total do concentrado em quatro horas, para diminuir o risco de hipercalemia, pois o sangue estocado por até 28 dias pode ter concentrações elevadas de potássio. Não se sabe ainda se existem outros efeitos adversos do uso de hemácias estocadas por tempo prolongado (18,19).

Medidas para reduzir a necessidade de transfusões de hemácias

Além da adoção de critérios restritos, é importante planejar a assistência ao recém-nascido pré-termo desde o nascimento com o objetivo de prevenir a anemia e diminuir a necessidade de transfusões de hemácias.

A medida mais efetiva para diminuir a necessidade de transfusões é reduzir a espoliação sanguínea (5,6,16). As seguintes medidas auxiliam na redução da espoliação sanguínea:

- **Monitorização não invasiva:** O uso de oxímetro de pulso, monitor transcutâneo de gás carbônico ou capnógrafo pode reduzir a espoliação sanguínea por diminuir a necessidade de coleta de sangue para análise de gases arteriais.
- **Indicação criteriosa de exames laboratoriais:** Evitar pedir exames desnecessários, que além de espoliar o paciente, têm pouco valor na assistência ao paciente.
- **Uso de microtécnica para análises laboratoriais:** O uso de microtécnicas laboratoriais com coleta de sangue em frascos pediátricos reduz o volume de sangue espoliado em 35 a 50% (20).
- **Prevenção do desperdício de sangue (16,21).**
 - **Coleta de sangue diretamente no tubo:** A coleta com agulha e seringa pode aumentar o volume de sangue retirado devido à formação de bolhas no interior da seringa, o que impede a visualização do volume de sangue dentro da seringa e induz à retirada de maior quantidade de sangue. Dessa forma, deve-se dar preferência à punção com agulha e coleta do sangue diretamente no tubo apropriado para a faixa neonatal.
 - **Volume de sangue a ser coletado:** Não se deve coletar volume de sangue superior ao solicitado pelo laboratório. Ao contrário, o volume de sangue para cada exame deve se “negociado” com o laboratório, sempre com o objetivo de reduzir a espoliação. A presença do cateter umbilical pode aumentar o desperdício de sangue porque facilita a coleta e induz à retirada de maior quantidade de sangue. Além disso, quando se despreza a amostra de sangue retirado para lavar o cateter, a perda pode ser ainda maior.
 - **Adotar técnica adequada para coleta e manipulação dos tubos:** A coleta e a homogeneização do tubo de forma inadequada podem facilitar a coagulação do sangue, com necessidade de nova coleta.

- **Hemostasia adequada após punção vascular:** A hemostasia deve ser feita de forma adequada, comprimindo o local da punção por pelo menos 3 minutos ou mais, se necessário. A compressão inadequada deixa o sangue “babando” debaixo do algodão ou no lençol o que pode aumentar a perda sanguínea em 10 a 30%.
- **Estabelecer fluxo adequado entre a unidade neonatal e o laboratório:** O extravio de sangue coletado e a perda dos resultados dos exames representam necessidade de nova coleta e aumenta a espoliação sanguínea. A integração entre as equipes da unidade neonatal e do laboratório e a educação continuada de ambas as equipes são fundamentais para a qualidade da assistência ao prematuro.

Além da redução da espoliação sanguínea, o clampeamento tardio de cordão umbilical em prematuros que não necessitam de reanimação na sala de parto e a manutenção da reserva de ferro podem contribuir para diminuir a necessidade de transfusões de hemácias.

Metanálise com 10 estudos randomizados com 454 recém-nascidos pré-termo, comparando clampeamento precoce (20 segundos) e tardio (mais de 30 segundos) mostrou que no grupo com clampeamento precoce, a porcentagem de prematuros transfundidos foi duas vezes maior que no tardio. Além disso, os prematuros com clampeamento tardio tiveram 90% menos hemorragia peri-intraventricular (22).

Cerca de dois terços da reserva de ferro no feto ocorre durante o terceiro trimestre da gestação. Além disso, cada 2 mL de sangue espoliado corresponde à perda de 1mg de ferro e a síntese de 1 grama de hemoglobina requer 3,5 mg de ferro. Assim, compreende-se que o prematuro apresenta maior risco para desenvolver deficiência de

ferro e anemia ferropriva, que eventualmente pode levar à necessidade de transfusões de hemácias (16).

Para reduzir o risco de anemia ferropriva, a Academia Americana de Pediatria recomenda a suplementação de ferro em prematuros em aleitamento materno exclusivo com 2 a 4 mg/kg/dia até o máximo de 15 mg/dia, a partir de um mês de idade (23).

O início da suplementação de ferro em recém-nascidos pré-termo tem variado de acordo com a rotina de diversos serviços entre 15 dias a 2 meses de idade, com tendência da maioria dos pesquisadores de adotar entre 15 dias e 1 mês de idade (23,24). Alguns autores recomendam a suplementação profilática de ferro com dose adaptada de acordo com o peso ao nascer. Administram-se doses de 4mg/kg/dia para prematuros com peso ao nascer inferior a 1000g, de 3mg/kg/dia para peso entre 1000 a 1500g e de 2mg/kg/dia para peso ao nascer superior a 1500g (16).

Concluindo, pode-se dizer que o conjunto das seguintes medidas é fundamental para o controle das transfusões de hemácias no prematuro:

- Adoção de medidas para reduzir a espoliação sanguínea.
- Adoção de critérios de indicações de transfusões estabelecidas com base na literatura e na experiência local
- Garantir o acesso aos critérios de indicações de transfusões adotados e disponibilizá-los por escrito aos profissionais que prestam assistência na unidade.
- Controle da aderência dos profissionais ao protocolo adotado na unidade.
- Avaliação periódica da validade clínica do protocolo adotado à luz de novas evidências científicas.
- Adotar o clampeamento tardio de cordão umbilical em prematuros que não necessitam de reanimação na sala de parto.

- Manter a reserva de ferro adequada.

Finalmente, lembrar que considerando os riscos e benefícios, ainda existem muitas dúvidas sobre o melhor critério de indicações, bem como o melhor produto e a melhor forma de administração de transfusões de hemácias em prematuros, mostrando a necessidade de mais estudos (25).

Referências bibliográficas

1. dos Santos AM, Guinsburg R, Procianoy RS, Sadeck Ldos S, Netto AA, Rugolo LM, Luz JH, Bomfim O, Martinez FE, de Almeida MF; Brazilian Network on Neonatal Research. Variability on red blood cell transfusion practices among Brazilian neonatal intensive care units. *Transfusion* 2010;50:150-159.
2. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, Martins ML, Lopes da Silva SN, Ribeiro M, Proietti FA, Reesink HW. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 2009;37:71-7.
3. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.* 2012. [Epub ahead of print]. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00429.
4. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012 Mar;129):529-40
5. Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R, Kopelman BI, Peres CA, Taga MF, et al. Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusion in very low birthweight infants in the first four weeks of life: a multicenter trial. *Vox Sang* 2005;88:107-13.
6. Mimica AF, dos Santos AM, da Cunha DH, Guinsburg R, Bordin JO, Chiba A, et al. A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants. *Vox Sang* 2008;95:106-11.
7. Aher S, Ohlsson . Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19; (3):CD004868.

8. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004863.
9. Franz AR, Pohlandt F. Red blood cell transfusion in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines: Is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;84:F96-F100.
10. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of recombinant human erythropoietin in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001;41:406-15.
11. Bell EF. When to transfuse preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F469-73.
12. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009;123:207-13.
13. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol.* 2011;17:347-67.
14. Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Magnotta VA, Zimmerman MB, Georgieff MK, Lindgren SD, Richman LC. Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:443-50.
15. Von Lindern JS, Brand A. The use of blood products in perinatal medicine. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:272-81.

16. Santos AM. Anemia no prematuro. In: Kopelman BI, Santos AM, Goulart AL, Almeida MF, Miyoshi MH, Guinsburg R, editors. Diagnóstico e tratamento em neonatologia. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 401-11.
17. Brasil. ANVISA. Resolução - RDC Nº 57, de 16 de dezembro de 2010. Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/anexo/anexo_res0057_16_12_2010.pdf
18. Fernandes da Cunha DH, Nunes dos Santos AM, Kopelman BI, Areco KN, Guinsburg R, de Araújo Peres C, Chiba AK, Kuwano ST, Terzian CC, Bordin JO. Transfusions of CPDA-1 red blood cells stored for up to 28 days decrease donor exposures in very low birth weight premature infants. *Transfus Med* 2005;15:467-73.
19. Strauss RG. Controversies in the management of anemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusions and/or recombinant human erythropoietin. *Transf Med Rev* 2006;20:34-44.
20. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, Geaghan SM, Widness JA. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2005;25:21-5.
21. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, Zimmerman MB, Cress GA, Connolly NW, Widness JA. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. 2000;106:E19.

22. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology* 2008;93:138-44.
23. American Academy of Pediatrics. Iron deficiency. In: Kleinman RE, editor. *Pediatric nutrition handbook*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 1998. p. 299-312.
24. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics*. 2000;106(4):700-6.
25. Sallmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopenia. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:16-22.

Tabela 1: Critérios restritos de indicações de transfusões de hemácias com base na taxa de hematócrito ou hemoglobina e condições clínicas do recém-nascido.

Hematócrito < 40% ou Hb <13 g/dL:

- ✓ Cardiopatia congênita cianótica.
- ✓ Choque hipovolêmico refratário a expansão volume.
- ✓ ICC refratário a drogas.

Hematócrito < 35% ou Hb <12 g/dL:

- ✓ VM com MAP > 8 cmH₂O.
- ✓ ICC ou choque.
- ✓ Necessidade de transporte em RN ventilado.
- ✓ Cirurgias de grande porte.

Hematócrito < 30% ou Hb <10 g/dL:

- ✓ VM com MAP ≤ 8 cmH₂O.
- ✓ Halo ou CPAP com FiO₂ > 0,35.
- ✓ Cirurgias de pequeno/médio porte.

Hematócrito < 25% ou Hb <8 g/dL:

- ✓ Halo ou CPAP com FiO₂ ≤ 0,35.
- ✓ Mais de 6 episódios de apneia em 12 horas ou 2 em 24 horas com necessidade ventilação com balão e máscara, sem causa aparente.
- ✓ FC > 180 bpm ou FR > 80 rpm por 24 horas sem causa aparente.
- ✓ Ganho de peso <10 g/dia por 4 dias, c/ oferta calórica ≥ 100 kcal/kg/dia.

Hematócrito < 20% ou Hb <7 g/dL:

- ✓ Assintomático com reticulócitos < 100.000 u/mm³ ou <2%.

Hb: hemoglobina; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; VM: ventilação mecânica; MAP: pressão média de vias aéreas; RN: recém-nascido; CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; bpm: batimentos por minuto; rpm: respirações por minuto.