

# DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO PELA INCOMPATIBILIDADE RhD

Thaís Andressa Silva dos Santos<sup>1</sup>; Gabriel Capella Machado<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Biomédica – FITL/AEMS; <sup>2</sup> Doutor em Ciência Biológicas (Genética) – IBB/UNESP, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

\* autor correspondente: gcapellamachado@hotmail.com

## RESUMO

A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN), conhecida também como doença hemolítica perinatal (DHPN) ou eritroblastose fetal, é uma doença hemolítica que acomete neonatos e pode se expressar ainda no útero. A DHRN tem como causa a incompatibilidade sanguínea materno-fetal, e a incompatibilidade RhD é a principal causa das formas graves da doença hemolítica do recém-nascido. Há um pouco mais de sessenta anos, a taxa de mortalidade entre os acometidos pela doença era de 50%. O sistema Rh é o mais complexo sistema eritrocitário, sendo o segundo mais importante e utilizado na prática da medicina transfusional. O sistema Rh possui mais de 50 variantes antigênicas conhecidas na atualidade. Ainda que a incompatibilidade pelo sistema ABO (20 a 25% dos casos) seja mais comum do que pelo sistema Rh (cerca de 10%), o ABO é a causa de DHRN em apenas de 2% a 5% dos casos enquanto o sistema Rh é o grande responsável por 94% das ocorrências de DHRN, e geralmente a doença se manifesta de forma mais grave. Com os testes laboratoriais para detectar o risco da doença e a imunização profilática houve uma diminuição drástica dos casos, porém ainda é uma doença preocupante que exige atenção, diagnóstico, acompanhamento e tratamento rápidos e adequados. O objetivo desse estudo foi descrever a DHRN devido a incompatibilidade RhD, bem como o seu diagnóstico e sua profilaxia.

**PALAVRAS-CHAVE:** eritroblastose fetal, incompatibilidade sanguínea, variação antigênica, cuidados pré-natais

## 1 INTRODUÇÃO

A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN), também conhecida como doença hemolítica perinatal (DHPN) ou eritroblastose fetal, é uma condição que afeta neonatos e pode manifestar-se ainda no útero (SILVA FILHO et al., 2022). Essa patologia resulta da incompatibilidade sanguínea materno-fetal, sendo mais frequente a incompatibilidade pelo sistema Rh do que pelo

sistema ABO (LIEBERMAN, 2022).

A incompatibilidade ABO ocorre em cerca de 20-25% das gestações, sendo responsável por apenas 2-5% dos casos de DHPN. Por outro lado, a incompatibilidade pelo sistema Rh, que acontece em aproximadamente 10% das gestações, representa a principal causa da DHRN, respondendo por 94% dos casos, geralmente apresenta-se de forma mais grave (MALONO et al., 2004).

Além do sistema ABO e antígeno D

do Rh outros sistemas e antígenos sanguíneos também podem causar a doença hemolítica como o Kell, Duffy, Kidd e outros antígenos do sistema Rh (RISTOVSKA et al. 2022; NARDOZZA et al., 2010).

Na primeira metade do século XX, a DHRN frequentemente resulta na morte neonatal por hidropsia fetal ou kernicterus. O primeiro registro data de 1609, quando Louise Borgeois, uma parreira francesa, realiza um parto gemelar de uma dona de casa. O primeiro gêmeo apresenta edema generalizado, hidropsia fetal, e morre de imediato; já o segundo apresenta icterícia grave e falece poucos dias depois em opistótono (BOWMAN, 1988).

Com o avanço da medicina, especialmente nas últimas seis décadas, a DHRN deixa de ser uma ameaça tão grave devido às medidas profiláticas e tratamentos adequados (DE HAAS et al., 2014; POLLACK et al., 1968). O preparado com anticorpos anti-D é fundamental para a redução dos casos de DHRN, uma vez que atua como medida profilática pós-parto e durante a gestação (MBALIBULHA et al., 2022).

Apesar da significativa redução nos casos de DHPN, mulheres RhD negativas ainda podem ser sensibilizadas com sangue RhD positivo (BASU; KAUR; KAUR, 2011). O histórico é crucial para a abordagem da DHRN, incluindo informações sobre os grupos sanguíneos dos pais, transfusões anteriores, gestações anteriores com DHRN, traumas, procedimentos obstétricos, abortos e terapia IgG anti-RhD (SARWAR; SRIDHAR, 2022).

O objetivo deste trabalho é descrever a doença hemolítica do recém-nascido devido à incompatibilidade RhD e o seu diagnóstico.

Realizou-se uma revisão bibliográfica com artigos sobre o tema depositados nas bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Google Acadêmico e Literatura

Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Priorizaram-se artigos recentes, publicados nos últimos dez anos, sem excluir, entretanto, trabalhos mais antigos de importância para este artigo.

## 2 DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO

Antígenos eritrocitários provenientes do feto são reconhecidos como não-próprios pela mãe de forma a estimular a produção de anticorpos específicos em um processo de aloimunização. É com base nesse fenômeno que acontece a DHRN (NARDOZZA, 2018).

Durante a gestação, pequenas quantidades de sangue fetal, que são incompatíveis com o sangue materno, podem ingressar na corrente sanguínea da mãe. Nesse momento, o sistema imunológico materno identifica o antígeno incompatível como estranho e, como resposta, inicia a produção de anticorpos do isotipo IgM direcionados contra o antígeno sanguíneo fetal. No entanto, esse primeiro contato não resulta em problemas imediatos nem para o feto, nem para a mãe. O problema está nas gestações subsequentes, caso ocorra novamente o contato sanguíneo entre a mãe e um feto com tipo sanguíneo incompatível. Nesse caso, o sistema imunológico materno será novamente estimulado a produzir anticorpos, mas dessa vez principalmente do isotipo IgG. Esses têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e entrar na corrente sanguínea do feto. Os anticorpos da mãe irão desencadear a destruição dos eritrócitos fetais, processo chamado hemólise, dando início a uma anemia hemolítica. Em um esfregaço de sangue periférico de DHPN é possível visualizar vários eritroblastos, anisocitose e policromasia dos eritrócitos (SARWAR; SRIDHAR, 2022; ROUTRAY, et al., 2021).

Existem algumas situações que elevam os riscos de ocorrência de

hemorragia materno-fetal, como os exames obstétricos de cordocentese, amniocentese e amostragem de vilosidades coriônicas que são considerados procedimentos invasivos, além de outras situações como o aborto espontâneo, gravidez ectópica, aborto provocado, descolamento prematuro da placenta, traumatismo no abdômen e falta de acompanhamento pré-natal (PEGORARO et al., 2020).

### 3 SISTEMA RH

O sistema Rh é o mais complexo sistema eritrocitário e compreende mais de 50 antígenos conhecidos na atualidade, sendo os cinco principais D, C, E, c e e. Esses antígenos são exclusivos dos eritrócitos e são codificados pelos genes *RHD* e *RHCE* (AVENT; REID, 2000).

O sistema ABO descrito pela primeira vez em 1900 pelo médico Karl Landesteiner não é suficiente para elucidar totalmente as causas hemolíticas transfusionais. Em 1939, o sistema Rh é descoberto e descrito por Landesteiner em conjunto com o também médico Alex Wiener. Os dois médicos percebem que ao colocarem hemácias do macaco da espécie Rhesus (*Macaca mulatta*) no soro de coelhos ocorre uma estimulação de produção de anticorpos que aglutinam as hemácias inseridas (AVENT; REID, 2000). A aglutinação ocorre devido à presença de antígenos e anticorpos específicos nos diferentes tipos sanguíneos. Os antígenos de superfícies dos eritrócitos, ao entrarem em contato com soros que contenham anticorpos contra esse antígeno, levam à aglutinação das hemácias (VIZZONI; DA SILVA, 2015).

Landesteiner e Wiener têm a ideia de testar com o sangue humano. Assim, observam que em 80% dos casos ocorre a aglutinação. Eles concluem que se trata do mesmo anticorpo do soro dos coelhos que reconhecem e aglutinam os

antígenos dos macacos e humanos, logo o batizam de anti-Rh devido ao macaco Rhesus. Em 1942, Fisk e Foord comprovam que não se trata do mesmo anticorpo humano e animal, pois não reconhecem o mesmo fator, o Rh, devido a diferenças estruturais de cada espécie. Mesmo com essa descoberta o nome Rh é mantido. Com o sistema Rh, os tipos sanguíneos são classificados em oito tipos principais, A negativo (A<sup>-</sup>); A positivo (A<sup>+</sup>); B negativo (B<sup>-</sup>); B positivo (B<sup>+</sup>); AB negativo (AB<sup>-</sup>); AB positivo (AB<sup>+</sup>); O negativo (O<sup>-</sup>) e O positivo (O<sup>+</sup>) (IZETBEGOVIC, 2013; NARDOZZA, 2010; WESTHOFF, 2007).

Na prática de rotina da medicina transfusional e para doação de sangue, somente é obrigatório a identificação do RhD, ou seja, a busca pela presença ou ausência do antígeno D. Entretanto, o antígeno D apresenta alto grau de polimorfismo, e pode ser expresso como D total, D parcial ou D fraco, o que implica em algumas dificuldades em sua classificação. No antígeno D fraco, todos os epítomos estão presentes, mas com baixa expressão, e é detectado apenas com o uso de potencializadores (geralmente IgG humana) para a promoção da interação antígeno-anticorpo e consequente reação de aglutinação das hemácias. Já no antígeno D parcial, há a ausência de um ou de alguns epítomos, mas o que estão presentes se expressam em maior quantidade (BARROS, et al. 2006).

A incidência da DHRN está relacionada com fenótipo Rh<sup>-</sup> da população, ou seja, quanto maior a prevalência de Rh<sup>-</sup> em uma população, maior é a incidência da patologia. Estima-se que 16% da população branca (europeus e norte-americanos), 4-8% dos africanos, 8% dos afro-americanos e 2,4% dos eurásianos são RhD negativos. No Brasil, cerca de 10% da população apresenta Rh<sup>-</sup> (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2022; SARWAR; SRIDHAR, 2022; MYLE; AL-

KHATTABI, 2021; POLLACK et al., 1968).

#### **4 DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO (DHRN) POR INCOMPATIBILIDADE RhD**

A DHRN por incompatibilidade RhD acontece quando uma mulher RhD negativa está grávida de uma criança RhD positivo, tendo herdado o alelo que confere fenótipo Rh positivo do pai. A gestante já previamente exposta ao antígeno D, se sofrer uma hemorragia fetomaternal em algum determinado momento da gestação, através do contato sanguíneo, é sensibilizada novamente com o antígeno positivo do feto ocorrendo a DHRN pelo antígeno D. A exposição antigênica ativa a resposta imune dirigida contra as hemácias do filho de modo a destruí-las. Os riscos para o feto são anemia hemolítica severa, edema e icterícia além do útero que pode ocorrer ainda no útero (DE WINTER et al. 2023; SILVA FILHO, et al., 2022; MYLE; AL-KHATTABI, 2021; IZETBEGOVIĆ, 2013).

Durante a primeira gestação, se ocorrer a exposição da mãe aos antígenos RhD positivo o feto não será afetado, pois ainda não ocorreu a sensibilização prévia (MYLE; AL-KHATTABI, 2021; HAIDER et al., 2020). Entretanto, a fisiopatologia da doença hemolítica do recém-nascido começa durante a primeira gestação, quando as hemácias Rh positivas do feto entram na circulação sanguínea da mãe Rh negativa. O sistema imune materno com a presença daquele antígeno não-próprio dará início a resposta imune primária, com subpopulações de linfócitos B ativados a produzir anticorpos específicos, nessa primeira exposição a resposta é lenta, varia de semanas a meses, e será produzido anticorpos anti-Rh do isotipo imunoglobulinas M (IgM), que são anticorpos de fase aguda e de alto peso molecular (cerca de 900.000 D). Por esse motivo, não

conseguem atravessar a barreira placentária e não afetam o feto (PEGORARO et al., 2020).

A partir do momento em que ocorre uma segunda exposição dessa mulher ao mesmo antígeno, em uma segunda gestação de um feto RhD+, como o sistema imune já foi exposto a esse mesmo antígeno, existe uma população de linfócitos de memória específicos. De modo rápido, o sistema imune da gestante iniciará a resposta humoral secundária que gera uma massiva produção imunoglobulinas G (IgG), que são anticorpos de fase crônica e possuem baixo peso molecular (cerca de 184.000wm). Isso possibilita a passagem de IgG através da placenta e entrada na circulação fetal. Os anticorpos anti-Rh isotipo IgG se ligam aos antígenos D de superfície dos eritrócitos positivos do feto, formando o complexo antígeno-anticorpo, levando a opsonização, e ao reconhecimento por leucócitos do sistema retículo endotelial do feto e o complexo antígeno-anticorpo é destruído no baço. Ocorre uma hemólise extravascular, o complexo antígeno-anticorpo também ativa o sistema complemento pela via clássica, levando ao reconhecimento das hemácias sensibilizadas por fagócitos (SILVA FILHO et al., 2022; PEGORARO et al., 2020; NARDOZZA, 2018). Para tentar compensar a hemólise o organismo do feto aumenta a eritropoiese medular e/ou extramedular, dependendo da fase gestacional em que o feto se encontra, com focos no baço e fígado. A demanda da eritropoiese esplênica e hepática leva ao aumento desses órgãos, condições conhecidas como esplenomegalia e hepatomegalia, respectivamente (MYLE; AL-KHATTABI, 2021).

A eritropoiese desenfreada resulta na liberação de formas imaturas de eritrócitos na corrente sanguínea, os reticulócitos e eritroblastos, o que explica o nome da doença, eritroblastose fetal (MALONO et al., 2004). Da mesma forma que a eritropoiese aumenta, a hemólise

também aumenta, até chegar ao ponto de a destruição de eritrócitos ser superior, levando à instauração da anemia. A hemólise faz com que o grupo heme da hemoglobina presente nos eritrócitos é liberado e sofre degradação por enzimas formando a bilirrubina, que posterior é conjugada na placenta (SARWAR; SRIDHAR, 2022; ROUSTRAY et al., 2021). A velocidade de produção e destruição sobrecarrega o fígado e leva à hipertensão portal. Ocorre, portanto, hipalbuminemia, com consequente ascite e por fim, a hidropsia fetal.

É preciso de muito pouco sangue fetal para sensibilizar a mãe e gerar uma resposta imune secundária, menos de 0,1mL já é o suficiente (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009). Entretanto, o grau de sensibilização da mãe é sempre proporcional às hemorragias materno-fetal que aconteceram no decorrer de todas suas gestações. O tempo gestacional e atividade enzimática fetal também influenciam (SARWAR; SRIDHAR, 2022).

As ocorrências de DHRN na primeira gestação são raras, mas podem vir a ocorrer em casos em que a mulher RhD negativa tenha recebido de forma errônea uma transfusão prévia com sangue RhD positivo ou por um aborto desconhecido de feto RhD+ (DE HAAS et al., 2015).

#### 4.1 Manifestações da DHRN causada por RhD

Os neonatos com a doença hemolítica do recém-nascidos podem apresentar quadros leves, moderados ou graves. Em casos leves, o bebê apresenta geralmente leve icterícia logo nos primeiros dias de vida e consegue se recuperar normalmente sem danos maiores. As crianças com casos moderados podem apresentar icterícia e anemia de modo simultâneo. Já os neonatos com a forma grave da doença podem apresentar icterícia, palidez, anemia hemolítica grave, hepatomegalia, esplenomegalia, edema, danos neurológicos como encefalopatia

bilirrubínica (kernicterus), hematopoiese extramedular e hidropsia fetal, que é a manifestação mais grave da eritroblastose fetal (BRASIL, 2023; DE HAAS et al., 2015).

A icterícia é uma manifestação bastante comum na DHRN. Essa condição acontece por hiper bilirrubinemia, que é o aumento de bilirrubina na corrente sanguínea. No caso da DHPN, o sistema excretor e as enzimas responsáveis pela conjugação da bilirrubina não conseguem lidar de modo adequado com a lise de eritrócitos em grande escala que libera a hemoglobina (PEGORARO et al., 2020; MALONO et al., 2004).

A hidropsia fetal é caracterizada pelo acúmulo anormal de líquido em pelo menos duas ou mais cavidades fetais, como por exemplo a ascite, derrame pleural, edemas generalizados e derrame pericárdico. Pode ocorrer também a morte ainda intrauterina do feto ou logo após o nascimento. Kernicterus é uma complicação causada pelo acúmulo de hiper bilirrubinemia no tecido cerebral (SARWAR; SRIDHAR, 2022; KUMAR; REGAN, 2005).

#### 4.2 Diagnóstico da DHRN causada por RhD

O diagnóstico da doença hemolítica do recém-nascido deve ser feito durante o pré-natal; na primeira consulta devem ser solicitados exames como a tipagem sanguínea (sistema ABO e o fator Rh) por protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Se o resultado indicar Rh<sup>-</sup>, deve-se requisitar o exame de Coombs indireto, que consiste em avaliar o soro da gestante para identificar se ela já está ou não sensibilizada. Deste modo, pode-se detectar a incompatibilidade RhD materno-fetal para se prevenir ou diagnosticar a DHRN (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2022; BRASIL, 2012).

O teste de Coombs (ou teste de antiglobulina humana), criado por Robert Coombs, Arthur Mourant e Rob Race

(1945), consiste na utilização de soro de coelhos imunizados com componentes do soro humano. Embora esses autores tenham recebido os créditos e dado fama ao teste, o princípio do mesmo é descrito pela primeira vez por Carlo Morreschi (1908), um patologista italiano (VIZZONI; DA SILVA, 2015).

O teste de Coombs é um importante aliado para o diagnóstico de doenças hemolíticas, é empregado em testes de compatibilidade, fenotipagem eritrocitária, pesquisa e identificação de anticorpos irregulares. O teste pode ser direto ou indireto; o primeiro é realizado *in vivo* enquanto o segundo, *in vitro* (CIANCIA-RULLO; CECCON; VAZ, 2003).

O teste da antiglobulina direto, conhecido também como Coombs direto é considerado um método simples para se detectar *in vivo* hemácias sensibilizadas com imunoglobulina G (IgG), ou qualquer outro componente correspondente ao soro antiglobulina humana utilizado no teste. Os anticorpos irregulares em contato com hemácias que têm o epítipo condizente bloqueiam o antígeno ao se aderir na membrana, não sendo capaz de aglutinar as hemácias, eis que então é adicionado o soro de Coombs a amostra. Em amostras positivas, o soro irá promover a aglutinação uma vez que há *in vivo* anticorpos contra os antígenos presentes na membrana das hemácias (FEITOSA; VIZZONI; DA SILVA, 2009).

Já o teste da antiglobulina indireta ou Coombs indireto é um dos testes mais importantes para detecção da DHRN; a pesquisa dos anticorpos irregulares visa a seleção de anticorpos conduzidos aos antígenos dos grupos sanguíneos que não sejam o sistema ABO, ou seja é detectado a existência de anticorpos que não sejam ABO livres no plasma humano. Para isso se utilizam hemácias do tipo sanguíneo O RhD<sup>+</sup>. O soro com os anticorpos irregulares e hemácias O<sup>+</sup> com epítipos correspondentes são incubados a 37 °C. Os anticorpos se ligam na membrana dos eritrócitos e

bloqueiam os antígenos, ao acrescentar o soro de Coombs na amostra as hemácias que estão sensibilizadas com o antígeno se aglutinam, o que representam resultado positivo (VIZZONI; DA SILVA, 2015).

Caso o teste de Coombs indireto da gestante tenha resultado negativo deve ser repetido a cada quatro semanas, e perante um resultado positivo essa gestante deve ser encaminhada para o pré-natal de alto risco (BRASIL, 2012). Quando se tem o resultado positivo deve ser feito a titulação dos anticorpos. Gestantes com titulações positivas inferiores a 1:16 devem repetir a titulação uma vez a cada trimestre de gestação, gestantes com títulos iguais ou superiores a 1:16 essa repetição deve ser feita a cada quatro semanas. Títulos positivos de 1:64 no início de gestação já são sugestivos de doença hemolítica considerável. Ou seja, quanto maior for a titulação positiva maior é o risco para a doença hemolítica perinatal (LIEBERMAN et al., 2022; MYLE; AL-KHATTABI, 2021; DE HAAS et al., 2015; MALONO et al., 2004).

O monitoramento do feto também ajuda no diagnóstico da DHRN. Atualmente, o monitoramento é feito por métodos considerados não invasivos como o ultrassom com Doppler, que afere o pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média que possibilita identificar os riscos e avaliar o grau da anemia fetal. Com base nos resultados e histórico da gestante, o médico pode avaliar os intervalos exigidos para a repetição do exame (LIUMBRUNO et al., 2010).

Por meio da cordocentese, um exame considerado de baixo risco, porém invasivo, é possível coletar uma amostra sanguínea do feto obtida pelo cordão umbilical para realizar testes laboratoriais. Para verificar e estimar a hemólise fetal pode colher uma pequena quantidade do fluido amniótico, líquido que envolve o feto, por meio de amniocentese, procedimento também invasivo. Exames como a amniocentese e a

cordocentese apesar de serem considerado de baixo risco não deixam de ser invasivos. Apesar da probabilidade ser baixa, ainda podem acarretar o aborto, agravação do quadro de aloimunização, sangramento fetal, alteração no ritmo cardíaco e parto prematuro (DE WINTER et al., 2023; SILVA FILHO, 2022).

Em alguns casos pode ser solicitado exames com o sangue do pai, como tipagem sanguínea e para descobrir se o pai é heterozigoto ou homozigoto. Geralmente, essa tipagem é solicitada quando não é possível definir o tipo sanguíneo fetal e também para verificar os riscos para o feto, pois, quando o pai é heterozigoto (Rr) o feto tem 50% de chances de riscos em desenvolver a doença, e se o pai for homozigoto dominante (RR) a chances de riscos para o desenvolvimento da doença são de 100% (PEGORARO et al., 2020).

O diagnóstico da DHPN pode ser feito após o nascimento, sendo feita a coleta de sangue do cordão umbilical para hemograma, teste de Coombs direto, proteínas totais e frações, além da dosagem de bilirrubina (SILVA FILHO, 2022).

Ao realizar um esfregaço sanguíneo com o sangue do neonato alguns achados laboratoriais e hematológicos da DHRN são: diminuição da hemoglobina, teste de Coombs direto positivo, aumento da bilirrubina indireta, vários blastos em circulação, diminuição do número de hemácias, macrocitose, ausência de esferócitos e reticulocitose acentuada (SARWAR; SRIDHAR, 2022; ROUTRAY et al., 2021).

#### 4.3 Profilaxia e tratamento da DHRN causada por RhD

A frequência de casos e alta mortalidade da DHRN, nas décadas de 1950-1960, observa-se a necessidade da criação de uma medida profilática e/ou tratamento mais eficaz para a preservação da vida dos fetos e neonatos acometidos (MALONO et al., 2004). Na tentativa de

diminuir a ocorrência de casos da DHRN, o preparado de imunoglobulina anti-RhD começa a ser administrado nas mulheres RhD<sup>-</sup> após o parto (SARWAR; SRIDHAR, 2022). Nos anos de 1960, na Grã-Bretanha e Estados Unidos da América, algumas pesquisas realizadas sobre essa administração do preparado de anti-RhD após o parto revelam os benefícios da imunização passiva das mães RhD<sup>-</sup>. Em 1968, é aprovada e implementada a administração de anticorpos anti-D como medida pós-parto profilática de rotina (POLLACK et al., 1968).

Quase dez anos depois, nota-se que mesmo com a realização da profilaxia no pós-parto, cerca de 10% das mães RhD<sup>-</sup> ainda desenvolvem anticorpos anti-RhD, presumidamente devido a hemorragias feto-materna de pequenas proporções ou por via transplacentária (PEGORARO et al., 2020). Devido a esses casos, institui-se a administração do anticorpo anti-RhD na mulher ainda durante a gestação. Esta medida quando combinada com a profilaxia pós-parto conseguem acabar com quase todos os casos de isoimunização (DE HAAS et al., 2014). Antes da implementação da profilaxia pós-parto, a taxa de mortalidade da doença cai de 50% para 0,5%. Na década de 1970, a taxa cai 0,1% com a implementação da imunoprofilaxia ainda na gestação (REE et al., 2017).

Desde então, essas medidas profiláticas vêm sendo utilizadas na gestação de mulheres RhD<sup>-</sup> que carregam em seu ventre um feto RhD<sup>+</sup>. A injeção de imunoglobulina anti-RhD, conhecida como injeção de Matergan ou de Rhogam, é aplicada na gestante em sua 28<sup>a</sup> semana de gestação e em até 72 horas após o parto. Existem outras situações que a mulher RhD<sup>-</sup> necessita da aplicação do soro, como quando ocorre um aborto, seja espontâneo ou provocado, gravidez ectópica, sangramentos vaginais, amniocentese e trauma abdominal (SILVA FILHO, 2022; BRASIL, 2012).

Atualmente, mesmo com a queda abrupta dos casos de DHRN, muitas mulheres RhD<sup>-</sup> ainda são sensibilizadas com o sangue RhD<sup>+</sup> (BASU; KAUR; KAUR, 2011). A DHRN por RhD é a única que tem uma medida profilática, o que explica a diminuição de casos e emerge a possibilidade da profilaxia de DHRN por outros antígenos que levam com mais frequência a forma grave da doença (XIE et al., 2020).

Outra medida profilática é a antecipação do parto por via cesariana. Essa possibilidade é avaliada pela equipe médica responsável quando percebem um risco aumentado de contato sanguíneo materno-fetal na reta final da gestação ou no parto. Nessa situação, pode ser necessária a aplicação de injeção de corticosteroides para amadurecer os pulmões do feto de modo mais rápido (PEGORARO et al., 2020).

O tratamento da DHRN pode começar a acontecer com a criança ainda no útero da mãe. Em casos de anemia graves pode ser necessário a realização de transfusão sanguínea intrauterina, procedimento realizado por meio de cordocentese sendo acompanhado por ultrassonografia, é indicado realizar entre a 20<sup>a</sup> a 35<sup>a</sup> semana de gestação, e pode precisar de repetições (SILVA FILHO, 2022; BRASIL, 2012).

Após o parto o tratamento visa a estabilização do recém-nascido além de tratar a anemia e outras manifestações existentes. Pode ser necessário logo após o parto realizar manobras de ressuscitação, auxílio de ventilação assistida e a drenagem dos líquidos ascítico ou pleural (MALONO et al., 2004).

São avaliados os graus de anemia, hidropsia, hiperbilirrubinemia, adaptação cardiovascular e de prematuridade se for o caso. Pode ser necessário realizar transfusões sanguíneas no recém-nascido. Para tratar a icterícia a fototerapia é uma abordagem muito utilizada. Caso apenas o banho de luz não seja suficiente, uma alternativa é a

exsanguinotransfusão, que consiste na retirada de pequenas alíquotas de sangue do recém-nascido e na substituição pelo mesmo volume sanguíneo de um doador compatível. Esse procedimento pode ser utilizado também no tratamento da anemia. O neonato em algumas situações pode precisar passar por procedimentos cirúrgicos, mas isso cabe a equipe médica responsável avaliar (SARWAR; SRIDHAR, 2022; SILVA FILHO, 2022; MYLE; AL-KHATTABI, 2021).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DHRN pelo fator Rh é a principal causa dessa doença, podendo apresentar formas mais graves, inclusive com hidropsia fetal, podendo levar a abortos ou morte do neonato. Dessa forma, é considerado um importante problema de saúde pública. As estratégias desenvolvidas durante a segunda metade do século XX, envolvendo administração de soroterapia durante e após as gestações de risco, surtiram efeitos importantes na profilaxia da DHRN. Entretanto alguns neonatos ainda apresentam essa condição.

O acompanhamento pré-natal é essencial em todas as gestações, mas torna-se ainda mais crucial no caso da DHRN. Exames laboratoriais, sorológicos e por imagem, incluindo tipagem sanguínea, teste de Coombs indireto, hemograma e análise da bilirrubina, são necessários para um diagnóstico preciso. A prevenção, identificação e tratamento precoces são fundamentais para garantir a saúde do neonato e diminuir os riscos associados à DHRN.

## REFERÊNCIAS

AVENT, N. D.; REID, M. E. The Rh blood group system: a review. *Blood*. [S.l.], v. 95, n2, p. 375-387, jan. 2000.

BAIOCHI, E.; NARDOZZA, L. M. M.

Aloimunização. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 311-319, jun. 2009.

BARROS, C. et al. Avaliação de reagentes anti-D na detecção dos antígenos D fraco e D parcial. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online], v. 28, n. 4, p. 269-274, dez. 2006.

BASU, S.; KAUR, R.; KAUR, G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. Asian journal of transfusion science, [S.I.], v. 5, n. 1, p. 3-7, jan. 2011.

BOWMAN, J. M. The prevention of Rh immunization. Transfusion medicine reviews, [S.I.], vol. 2, n.3, p.129-159, set. 1988.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença Hemolítica Perinatal: como identificar e prevenir enfermidade que pode prejudicar a gravidez. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/asuntos/noticias/2023/janeiro/doenca-hemolitica-perinatal-como-identificar-e-prevenir-enfermidade-que-pode-prejudicar-a-gravidez>>. Acesso em: 23 set. 2023.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco. 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual Técnico de Gestação de Alto Risco. 5. ed., Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

CIANCIARULLO, M. A.; CECCON, M. E. J.; VAZ, F. A. C. Prevalência de marcadores imuno-hematológicos em recém-nascidos ao nascimento e em suas respectivas mães e incidência de doença

hemolítica numa maternidade de São Paulo, São Paulo, Revista da Associação Médica Brasileira, v. 49, n. 1, p.45-53, jan. 2003.

DE HAAS, M. et al. Anti-D prophylaxis: past, present and future. Transfusion medicine, Oxford, England, v. 24, n. 1, p. 1-7, fev. 2014.

DE HAAS, M. et al. Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sang, [S.I.], n. 109, n. 2, p. 99-113, ago. 2015.

DE WINTER, D. P. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. BMC pregnancy and childbirth, v. 23, n. 1, jan. 2023.

FEITOSA, B. A. M.; VIZZONI, A. G. Significado clínico do teste de Coombs direto na rotina pré-transfusional. Infarma: Ciências Farmacêuticas, Brasília, v. 21, n. 11/12, p. 37-46, jan. 2009.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: Principais Questões sobre Doença Hemolítica Perinatal. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-doenca-hemolitica-perinatal/>>. Acesso em 26 mar 2023.

HAIDER, M. et al. Rhesus Isoimmunization: Late-onset Hemolytic Disease of the Newborn Without Jaundice, Cureus, [S.I.], v. 4, n.1, p. e6559, jan. 2020.

IZETBEGOVIC, S. Occurrence of ABO And RhD Incompatibility with Rh Negative Mothers. Materia socio-medica, [S.I.], v. 25, n. 4, p. 255-258, dez. 2013.

KUMAR, S.; REGAN, F. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation.

BMJ, [S.I.], v. 330, n. 7502, p. 1255-1258, maio 2005.

LIEBERMAN, L. International guidelines regarding the role of IVIG in the management of Rh- and ABO-mediated haemolytic disease of the newborn. *British journal of haematology*, [S.I.], v. 198, n. 1, p. 183-195, jul. 2022.

LIUMBRUNO, G. M. et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. *Blood Transfusion*, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 8-16, jan. 2010.

MALONO, J. et al. Doença Hemolítica do Recém Nascido. *Consensos em Neonatologia*, [S.I.], p. 139-142; 2004.

MBALIBULHA, Y. et al. Alloimmunization to Rh Antigen (D, C, E, C, E) Among Pregnant Women Attending Antenatal Care in South Western Uganda. *Journal of blood medicine*, v. 13, p.747-752, nov. 2022.

MYLE, A. K.; AL-KHATTABI, G. H. Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, [S.I.], v. 12, p. 491-498, out. 2021.

NARDOZZA, L. M. Doença hemolítica perinatal. *Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia*, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 369-374, 2018.

NARDOZZA, L. M. et al. Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 724-728, ago. 2010.

NARDOZZA, L. M. et al. Rh alloimmunization: doppler or amniotic fluid analysis in the prediction of fetal anemia?. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. v. 275, n. 2, p. 107-111, fev. 2007.

PEGORARO, V. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *Plos one*, v. 15, n. 7, p. e0235807, jul. 2020.

POLLACK, W. et al. Results of clinical trials of RhoGAM in women. *Transfusion*, [S.I.], v. 8, n. 3, p. 151-153, jun. 1968.

PROCIANOY, R. S. et al. Teste de Coombs Direto e teste quantitativo do eluato no diagnóstico da doença hemolítica ABO do recém-nascido. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 63. n. 2, p. 98-100, 1987.

RISTOVSKA, E., et al. Rare Blood Groups in ABO, Rh, Kell Systems, Biological and Clinical Significance. *Prilozi*, [S. I.], v. 43, n. 2, p. 77-87, jul. 2022.

REE, I. M. C. et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert review of hematology*, [S.I.], v. 10, n. 7, p. 607-616, jul. 2017.

ROUTRAY, S. S. et al. The Spectrum of Hemolytic Disease of the Newborn: Evaluating the Etiology of Unconjugated Hyperbilirubinemia Among Neonates Pertinent to Immunohematological Workup. *Cureus*, v. 13, n. 8, p. e16940, ago. 2021.

SARWAR, A.; SRIDHAR, D. Rh-Hemolytic Disease. *StatPearls, Treasure Island (FL)*, jan. 2022.

SILVA FILHO, P. S. da P. Hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis): From diagnosis to treatment. *Research, Society and Development*, [S. I.], v. 11, n. 4, p. e25911427377, mar. 2022.

VIZZONI, A. G.; DA SILVA, F. R. M. Teste da antiglobulina humana: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica de*

Farmácia, Goiânia, v. 12, n. 3, p. 5-14, set. 2015.

WESTHOFF, C. M. The structure and

function of the Rh antigen complex. Seminars in Hematology, [S.l.], v. 44, n. 1, p. 42-50, jan. 2007.