

DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO E SUAS COMPLICAÇÕES QUANDO ADVINDA DA INCOMPATIBILIDADE PELO SISTEMA RHESUS

HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN AND ITS COMPLICATIONS WHEN ARISING FROM INCOMPATIBILITY WITH THE RHESUS SYSTEM

DIAS, Amanda¹; RUIZ, Gislayne²; PRIETO, Stephanie³

¹Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco;

²Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco;

³Professora do Curso Biomedicina – Universidade São Francisco.

amanda.jesus.araujo@mail.usf.edu.br

gislayne.ruiz@mail.usf.edu.br

RESUMO. A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) é originada pela incompatibilidade do fator Rh entre a mãe e o feto e causa a hemólise das células fetais, levando a complicações como anemia, hepatoesplenomegalia, icterícia e em casos graves kernicterus, podendo evoluir para óbito. Na primeira exposição ao antígeno do sangue fetal o organismo materno produz anticorpos do tipo IgM incapaz de atravessar a barreira placentária, porém numa segunda exposição é estimulada a liberação rápida e maciça de anticorpos IgG que atravessam a placenta e atacam os eritrócitos fetais. O exame de Coombs indireto é essencial no diagnóstico da doença pois detecta a presença de anticorpos eritrocitários que podem levar a aloimunização materna. A profilaxia é feita com imunoglobulina anti-D que evita a produção de anticorpos contra as células fetais, devendo ser administradas no pré e pós-natal conforme protocolo. O tratamento para recém-nascidos afetados baseia-se em fototerapia e em casos graves a exsanguineotransfusão. O presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a doença hemolítica do recém-nascido a fim de fornecer informações consolidadas e atualizadas disponíveis sobre o tema. Foram aceitos 50 estudos completos onde observa-se a relação da DHRN e do fator Rhesus e sua importância nos exames e diagnósticos; profilaxia e tratamento. Conclui-se apesar da DHRN ter uma baixa prevalência, poderia ter números menores com a detecção precoce da doença, sendo essencial para evitar complicações futuras, divulgação da doença em grupo de gestantes, regularidade das visitas pré-natais, administração correta da imunoprofilaxia Ig anti-D, capacitação da equipe multidisciplinar.

Palavras-chave: doença hemolítica do recém-nascido, imunoglobulina, aloimunização.

ABSTRACT. Hemolytic disease of the newborn (RHD) is caused by the incompatibility of the Rh factor between mother-fetus and produces hemolysis of fetal cells, leading to complications such as anemia, hepatosplenomegaly, jaundice, and, in severe cases, kernicterus, which can progress to death. In the first exposure to fetal blood antigen, the maternal organism produces IgM antibodies that are unable to cross the placental barrier. However, in a second exposure,

the rapid and massive release of IgG antibodies is stimulated, which crosses the placenta and attacks fetal erythrocytes. The indirect Coombs test is essential for the diagnosis of disease because it detects the presence of erythrocyte antibodies that can lead to maternal alloimmunization. The prophylaxis is performed with anti-D immunoglobulin, which prevents the production of antibodies against fetal cells, and must be administered prenatally and postnatally, as per protocol. The affected newborns' treatment is based on phototherapy and, in severe cases, exchange transfusion. This study aims to review the literature on RHD to provide consolidated and updated available information. Fifty (50) selected studies were accepted, where the relationship between DHRN and the Rhesus factor and its importance in exams and diagnoses was observed; as prophylaxis and treatment too. We concluded that although DHRN has a low prevalence, it could have lower numbers with the early detection of the disease, being essential to avoid future complications, dissemination of the disease in a group of pregnant women, regularity of prenatal visits, correct administration of immunoprophylaxis Ig anti-D, training of the multidisciplinary team.

Keywords: Hemolytic Disease of the Newborn, Immunoglobulin, Alloimmunization.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico do corpo humano é o responsável pela defesa contra antígenos e realiza uma resposta mediante ao estímulo, resultando na inativação ou na eliminação do agente invasor, através da resposta primária também denominada imunidade inata, e secundária conhecida como imunidade adaptativa (NOGUEIRA & LIMA, 2018; DINIZ & FIGUEIREDO, 2014). A imunidade inata desencadeia resposta rápida contra o invasor, enquanto a adaptativa tem uma maior especificidade para detectar o antígeno do agente agressor resultando na memória imunológica (COICO & SUNSHINE, 2010; ABBAS, 2019).

O sangue é um tipo singular de tecido conjuntivo, constituído por uma parte líquida, também conhecida como plasma (composta por água, sais, vitaminas e fatores de coagulação) e uma parte sólida que é constituída por células sanguíneas, tais quais: hemácias (sua principal função é de transporte de oxigênio para as células e o gás carbônico para os pulmões, para sua externalização), leucócitos (células cuja função mais importante são de defesa do organismo contra elementos externos, ou seja, fazem parte do nosso sistema imunológico) e plaquetas (responsável pela hemostasia) (AARESTRUP, 2012; SILVA FILHO *et al.*, 2022).

O tecido sanguíneo é classificado em diferentes tipos como, A, B, AB e O, compondo o sistema ABO e determinando o tipo sanguíneo do indivíduo (LI & GUO, 2022). Ademais, o fator Rhesus (fator Rh) determina se o indivíduo é Rh positivo (Rh+), quando há a presença de uma proteína denominada antígeno na superfície da hemácia, ou Rh negativo (Rh-) se ela está ausente (YAYLACI *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2021; HOFFBRAND & MOSS, 2018). Há cerca de 48 antígenos pertencentes ao sistema Rh, sendo D, C, c, E, e, os mais comuns, entretanto, o antígeno D está em maior evidência quando se trata da eritroblastose fetal, devido à sua maior imunogenicidade (AYESHA & SRIDHAR, 2022; NARDOZZA & PARES, 2012; RECHE & PAULA JUNIOR 2014; TARELLI *et al.*, 2014, SIMÃO *et al.*, 2021).

Tanto dentro do sistema ABO quanto no Rh pode ocorrer incompatibilidade entre uma mãe e o seu bebê ainda no ventre, levando à Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN), que acontece quando as hemácias fetais sofrem lise pelos anticorpos maternos, isso significa que há uma incompatibilidade sanguínea entre os dois (RECHE & PAULA JUNIOR, 2014).

Na primeira gestação ou durante o parto de uma mãe que possui a imunoglobulina contra o antígeno do feto, se ocorre a passagem placentária de hemácias dele para a mãe, o organismo materno reconhece o antígeno como invasor e produz resposta imune primária com anticorpos da classe imunoglobulina M (IgM) (NARDOZZA, 2012; MYLE AL-KHATTABI, 2021). Como as moléculas de IgM têm alto peso molecular e não atravessam a barreira placentária, nesta gestação não pode haver complicações sérias, porém em uma segunda exposição ao antígeno, ou seja na segunda gravidez, os linfócitos de memória já presentes no corpo da mãe, reconhecem o aglutinogênio do feto e começam a produzir anticorpos da classe imunoglobulina G (IgG), que possui baixo peso molecular e uma meia-vida longa, pois tem a capacidade de se ligar ao receptor específico chamado receptor Fc neonatal (FcRn), este receptor está incumbido de transportar o anticorpo através da barreira placentária até a circulação fetal destruindo as hemácias do feto, processo este denominado hemólise (NARDOZZA, 2012; MYLE, AL-KHATTABI, 2021; RECHE & PAULA JUNIOR, 2014; ABBAS, 2019).

A produção dos anticorpos é proporcional à quantidade de hemácias Rh⁺ que o organismo materno manter contato, acometendo 15% das gestações com 1 ml de células e 70% quando estiver em contato com 250 ml de células Rh⁺ (NASSAR & WEHBE, 2022). A formação de anticorpos maternos contra um antígeno fetal, ou seja, da mesma espécie porém não próprio, é denominada aloimunização ou isoimunização (NARDOZZA, 2020; FERNANDES, *et al.*, 2021; RECHE & PAULA JUNIOR, 2014).

A Doença Hemolítica do Recém-nascido (DHRN) também conhecida como eritroblastose fetal foi descrita pela primeira vez em 400 a.C. por Hipócrates, que fez a avaliação descritiva do que chamamos hoje de feto hidrópico (NARDOZZA, 2012). E em 1609 uma parteira francesa mencionou o mesmo, porém acrescentou a presença de “líquido amarelo que manchava os lençóis” (NARDOZZA, 2012; MYLE, AL-KHATTABI, 2021). Em 1912 Rautmann constatou a presença de hemácias jovens nos órgãos hematopoiéticos em um feto natimorto hidrópico, denominando a doença de eritroblastose fetal (NARDOZZA, 2012). A publicação do descobrimento experimental do fator Rh, em 1940, advinda da aglutinação que resultou da infusão de sangue do macaco Rhesus em coelhos, foi uma revolução (SILVA FILHO *et al.*, 2022; NARDOZZA, 2012). No entanto, somente na década de 1950 a causa subjacente da doença foi esclarecida (JACKSON & BAKER, 2021). Sua patogênese começa com o ataque aos glóbulos vermelhos fetais por anticorpos maternos devido a incompatibilidade materno-fetal com base no antígeno Rhesus e ABO, sistemas previamente mencionados (GUPTA *et al.*, 2020).

Estudos mostram que há um maior acometimento dessa doença em brancos, quando em asiáticos e índios americanos há uma menor taxa como descrito na Tabela 1. Entre os antígenos existentes do sistema Rhesus, o antígeno D é o mais imunogênico (MYLE, AL-KHATTABI, 2021).

Tabela 1 – Prevalência da DHRN de acordo com grupos étnicos

Etnia	Prevalência em porcentagem (%)
Branco	15-16
Bascos (Espanha/França)	30-35
Afro-americanos	8
Africanos	4
Eurasianos (Europa/Ásia)	2,4
Asiáticos	<1

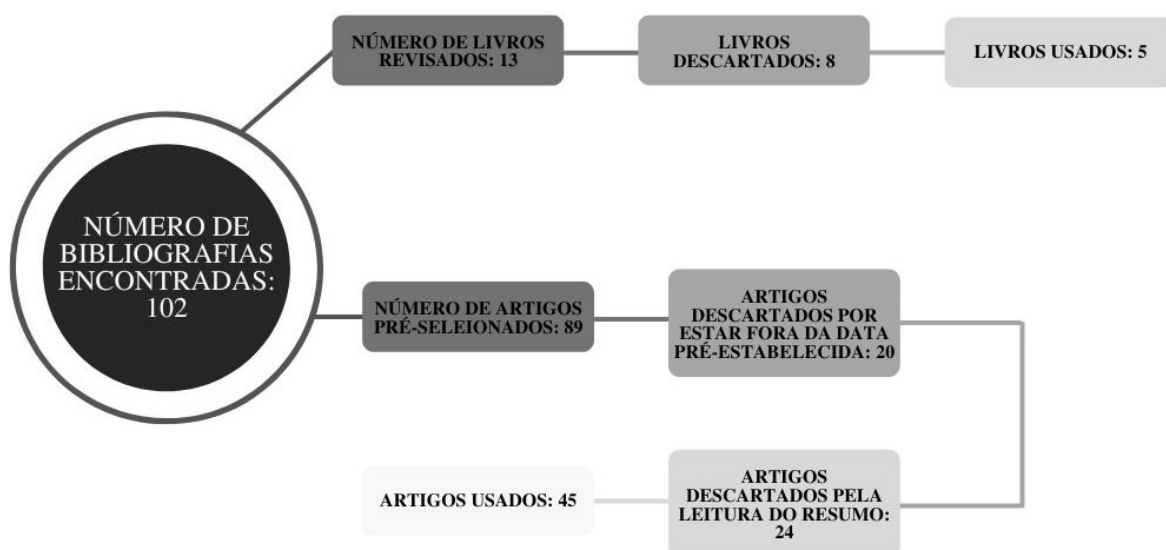
(Fonte adaptada: Myle and Al-Khattabi, 2021)

Diante disso, foram apurados diversos artigos que discutem amplamente a importância da DHRN, assim como exame, diagnóstico e tratamento, além de buscar a melhor prevenção para esta patologia grave que acomete recém-nascidos. A partir disso, o objetivo deste artigo é fornecer atualizações descritivas dos aspectos gerais da DHRN e relacioná-la com as complicações no sistema Rhesus.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica onde serão consultadas bases de dados como PubMed, Google Acadêmico, SciElo e livros com publicações entre 2012 e 2022. Os descritores para elaboração do estudo serão doença hemolítica do recém-nascido, imunoglobulina e aloimunização. Como critérios de seleção, serão considerados artigos completos das categorias originais e revisões sistemáticas nos idiomas português e inglês, com o objetivo de coletar informações atuais e relevantes sobre a DHRN e suas complicações quando advinda do fator Rh (Figura 1).

Figura 1. Registro dos estudos selecionados.



Fonte: Próprio autor.

DESENVOLVIMENTO

A DHRN é uma doença imuno-hematológica que atinge cinco de cada mil gestações brasileiras onde se apresenta um quadro de anemia fetal e do neonato resultante da hemólise em razão da incompatibilidade materno-fetal a antígenos eritrocitários (BRASIL, 2012). Após apuração de diversos artigos foi observada uma maior incidência da icterícia quando relacionada a incompatibilidade sanguínea pelo sistema ABO, porém mesmo este sendo o fator que mais influencia nestes sintomas é por vezes o que causa a versão leve da DHRN, com baixa propensão à mortalidade (RECHE & PAULA JUNIOR, 2014). Quanto a versão mais grave da doença, que muitas das vezes tem uma presença maior na quantidade de bilirrubina levando a icterícia e quando não tratada corretamente ao surgimento de kernicterus, podendo também levar a lesões neurológicas irreversíveis e até à óbito, está diretamente associada a incompatibilidade quando advinda do fator Rh, mais precisamente pelo antígeno D do feto, pois é mais imunogênico (OLIVEIRA, et al., 2018; SANTOS, et al., 2021; TARELLI et al., 2014; CAIXETA & SILVA, 2019). Em razão disso, considera-se DHRN como uma doença hemolítica que atinge em especial fetos Rh+ de mães Rh-, onde a gravidade da doença dependerá da sensibilização materna ao antígeno fetal (MYLE, AL-KHATTABI, 2021; FERNANDES et al., 2021).

Comumente o sangue fetal não estabelece contato com o materno, todavia podem ocorrer hemorragias através da placenta por intermédio de fissuras mínimas, que habitualmente ocorrem no parto, porém também podem ocorrer no fim da gravidez. Essa hemorragia pode ocasionar a isoimunização materna (PEREIRA, 2012; CAIXETA & SILVA, 2019).

Devido ao fato de as hemácias sofrerem lise pela incompatibilidade, o organismo fetal tenta suprir a perda com a eritropoiese medular e extramedular, liberando hemácias imaturas na circulação sendo principalmente reticulócitos e eritroblastos, levando a sobrecarga de órgãos como fígado e baço e podendo desencadear hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática, hipoalbuminemia e hidropsia fetal (PAIXÃO & OLIVEIRA, 2014; NARDOZZA, 2020). Quando a velocidade da hemólise é maior que a eritropoiese, há o surgimento da anemia, sendo

a sua forma grave uma das principais características da DHRN quando advinda da incompatibilidade do fator Rh (NARDOZZA, 2020). A destruição das hemácias fetais causa a liberação de bilirrubina indireta na circulação que é posteriormente degradada pelas enzimas hepáticas maternas durante o período gestacional, mas após o parto, o fígado do recém-nascido não possui atividade enzimática suficiente para degradar grandes quantidades de bilirrubina, o que resulta no acúmulo da substância no organismo levando à complicações como a icterícia e em casos mais graves quando acomete o sistema nervoso central, kernicterus (SARWAR & SRIDHAR, 2022; DELANI & WEISS, 2021).

A icterícia ou hiperbilirrubinemia acomete cerca de 84% dos recém-nascidos a termo e dentro das 24 horas de vida é considerado patológico (REDDY & PANDEY, 2022; MUCHOWSKI, 2014). Kernicterus é uma condição rara caracterizada por dano neurológico após altos e persistentes índices de bilirrubina indireta em seus tecidos, sendo que bebês com níveis de bilirrubina >25 mg/dL são considerados grau de risco para acometimento dessa síndrome e quantidades >30 mg/dL estão associados ao risco extremamente alto e danos irreversíveis (HAMZA, 2019). O fato de a bilirrubina indireta ser lipossolúvel facilita sua passagem pela barreira hematoencefálica do recém-nascido, acometendo estruturas importantes como o globo pálido, hipocampo, núcleo subtalâmico e sendo tóxica para os neurônios e células da oligodendróglia, além de danificar as mitocôndrias, inibir a fosforilação oxidativa e provocar a liberação de cálcio promovendo a apoptose do tecido cerebral (REDDY & PANDEY, 2022; HAMZA, 2019). O prognóstico do kernicterus é bom se for detectado e tratado precocemente, porém em um diagnóstico tardio leva a diminuição dos reflexos precoces, reflexo de Moro, reflexo de postura, opistótono, hipertonia, deficiência intelectual variável, dentre outras complicações (SARWAR & SRIDHAR, 2022; HAMZA, 2019; MUCHOWSKI, 2014).

Diversos artigos apurados apontam a importância de exames e diagnóstico rápido da DHRN, assim como sua profilaxia e tratamento, a fim de diminuir as complicações da doença, ter um bom prognóstico e terapêutica eficaz em pacientes acometidos.

1. Exames e Diagnósticos

Alguns procedimentos são vitais para o diagnóstico precoce da DHRN, como também de inúmeras patologias, isso favorece condutas de tratamento que evitam maiores complicações à mulher e ao seu bebê não somente durante a gravidez, como também por toda a sua vida (CAIXETA & SILVA, 2019).

Na anamnese é crucial esclarecer fatos sobre tipagem sanguínea materna e paterna, informações de gestações anteriores caso houver, relatos de possíveis transfusões sanguíneas de emergência, uma vez que a gestante já pode ter sido aloimunizada no caso de transfusão utilizando sangue Rh+ ou devido à hemorragia através da placenta, traumas e procedimentos obstétricos invasivos (PAIXÃO & OLIVEIRA, 2014; SARWAR & SRIDHAR, 2022).

Atualmente é possível determinar o Rh fetal a partir de cinco semanas de gestação através de análise do DNA Fetal Livre (DNA-FL) no plasma materno, um procedimento não invasivo e de alta eficácia que se tornou pioneiro desde o seu descobrimento, apresentando sensibilidade de 100% quando utilizados o éxon 7 e a associação dos éxons 7 e 10 para detecção no sangue materno (ZIZA, 2015; NARDOZZA, 2020).

1.1. Pré-natal e Coombs indireto

O pré-natal é muito importante para a gestante, pois tem por objetivo acolhê-la desde o descobrimento da gravidez (ARAUJO, 2016). Este possui um papel fundamental no diagnóstico de diversas patologias tanto na mãe quanto no bebê (CAIXETA & SILVA, 2019; TOMASI et al., 2017). Somado a isso, para as gestantes e seus parceiros que possuam tipagens sanguíneas dissemelhantes é essencial a solicitação do teste de Coombs indireto, ele tem por objetivo detectar mesmo em baixas quantidades a presença de anticorpos eritrocitários, que poderão levar à aloimunização materna, esse teste pode ser feito no pré-natal, caso não for detectada a sensibilização da mãe, ele deve ser repetido na vigésima sétima semana e caso ainda permaneça com resultado negativo de quatro em quatro semanas até o parto, e pós-natal (CAIXETA & SILVA, 2019; RECHE & PAULA JUNIOR, 2014; ARAUJO, 2016; MACEDO et al., 2021).

1.2. Amniocentese, ultrassonografia, espectrofotometria e dopplervelocimetria

A amniocentese é um procedimento onde se realiza a punção do líquido amniótico com o auxílio da ultrassonografia, para identificar presença de hemólise intrauterina, como também avaliar sinais de pigmento biliar liberados na diurese fetal (NARDOZZA, 2020). Com a espectrofotometria de líquido amniótico é possível determinar a concentração de bilirrubina e identificar a gravidade da anemia fetal (CAIXETA & SILVA, 2019; DELANI & WEISS, 2021). Entretanto a dopplervelocimetria mostra-se um exame superior na avaliação do nível da anemia fetal, além de ser seguro, não invasivo e de fácil repetição, avalia o pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média (PVS-ACM) onde a alteração dos seus parâmetros tem relação direta com o aumento do trabalho cardíaco e com a baixa viscosidade sanguínea, advinda da perda de seus elementos figurados (NARDOZZA, 2020).

1.3. Teste de Kleihauer

O teste de Kleihauer é um método não muito falado por pesquisadores, ele detecta hemorragia feto-materna, e tem como objetivo averiguar a quantidade de imunoglobulina anti-D que a gestante Rh- deve receber para que não haja a produção de anticorpos anormais que possam atacar os eritrócitos fetais (ARAUJO, 2016).

2. Profilaxia

Essa etapa da prevenção contra a DHRN é de grande importância, tanto para a população gestacional e neonatal quanto para o governo, pois os custos com a imunoglobulina anti-D são consideravelmente menores do que os procedimentos feitos após a isoimunização (CAIXETA & SILVA, 2019). Com exceção deste método de prevenção, não há outras estratégias para profilaxia (NARDOZZA, 2020).

A partir de 1968, com a aprovação do uso profilático de imunoglobulina anti-D (Ig anti-D) no pós-parto de um recém-nascido Rh+, o percentual de sensibilização de mães aloimunizadas caiu de 13% a 19% para 0,9% a 1,8%, ademais a introdução profilática no pré-natal resultou em menos casos graves de DHRN (FERNANDES, et al., 2021; SIMÃO et

al., 2021). A administração da Ig anti-D é feita com dosagem que varia de 250 a 300 µg via intramuscular, é recomendada entre 72 horas e 28 dias após o parto, visto que o grau de eficácia é maior quando aplicado no início do tempo orientado (NARDOZZA, 2020). O uso da Ig anti-D também deve ser prescrito para gestantes Rh- que não possuam anticorpo contra o antígeno D, sendo administrado com 28 semanas de gestação a fim de evitar a produção de anticorpos anti Rh+, e após procedimentos invasivos nas gestantes, como cordocentese e amniocentese; como também subsequente a ocorrências como aborto, gestação ectópica, sangramento ou trauma abdominal e ainda transfusão sanguínea indevida (NARDOZZA, 2020; NASSAR & WEHBE, 2022; SILVA FILHO et al, 2022; DELANI & WEISS, 2021). Gestantes que já possuem os anticorpos contra o antígeno D, não devem receber a imunoprofilaxia, pois não surtirá o efeito desejado (CAIXETA & SILVA, 2019).

Há ainda muitos casos de mulheres Rh negativas que são sensibilizadas mesmo após o uso da imunoglobulina anti-D, isso se dá devido às doses inadequadas que são administradas tendo em vista o risco e a gravidade da sensibilização, pois quando administrada na quantidade correta e antecipadamente, pode evitar o contato dos antígenos D do feto com o corpo da mãe (FROTA, 2019). Outros fatores também refletem na forma e no tempo correto do uso da imunoprofilaxia, estão entre eles, a demora na chegada das gestantes até a rede de saúde, a capacitação adequada de seus profissionais para o diagnóstico, como também algo que para algumas pessoas parece essencial ter o entendimento, mas que para a maioria passa despercebido, isto é o conhecimento da própria tipagem sanguínea (CAIXETA & SILVA, 2019; MELO, 2022; ARAUJO, 2016).

Apesar da profilaxia com imunoglobulina anti-D ter sido descoberta há mais de 50 anos e ser comprovadamente um método eficaz, estudos que comparam o número de doses aplicadas versus número de doses recomendadas no mundo são frustrantes (FERNANDES et. al, 2021). Pegoraro et. al, (2020) mostra através de pesquisas que são administradas em todo o mundo taxas menores do que 4 milhões de doses quando a quantidade adequada para a profilaxia pré e pós-natal é de 13 milhões de doses por ano.

Fernandes et. al., (2021) alerta sobre falhas ainda muito presentes na profilaxia da DHRN, onde um estudo envolvendo 265 gestantes Rh- apontou que 75,5% não realizaram o exame de Coombs indireto, essencial no diagnóstico de sensibilização. Outro dado relevante aponta que 58,8% das gestantes não receberam a Ig anti-D conforme previsto no protocolo, com parte da justificativa para esse número sendo a falta de imunoglobulina na maternidade.

3. Tratamento

3.1. Fototerapia

A fototerapia por não ser um método invasivo é o mais utilizado atualmente como tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal (CARNEIRO et al., 2020; PAIVA & LIEBERENZ, 2017). Indicada quando o nível de bilirrubina no organismo do bebê apresenta valor igual ou superior a 15 mg/dL em lactentes com 25 a 48 horas de nascimento; igual ou superior a 18 mg/dL em lactentes com 49 a 72 horas de nascimento; igual ou superior a 20 mg/dL em lactentes com mais de 72 horas de nascimento (REDDY & PANDEY, 2022). Essa terapia tem a capacidade de converter moléculas insolúveis de bilirrubina em isômeros solúveis, que será excretado pelos rins e posteriormente nas fezes sem a necessidade de processamento no fígado, assim diminuindo os níveis de bilirrubina indireta no organismo (HALL & AVULAKUNTA,

2022; REDDY & PANDEY, 2022). A luz usada pode ser fluorescente, halógena (LED azul) ou de fibra óptica, sendo a segunda a que obtém maior taxa de sucesso e apresenta menos efeitos colaterais por não emitir radiações infravermelha e ultravioleta (SHERBINY et al., 2016; FINOCCHIO et al., 2017). É importante ressaltar que durante a terapia os olhos do bebê devem ser cobertos pois a exposição a luz pode causar danos irreversíveis na retina (SANTOS, et al, 2021; REDDY & PANDEY, 2022). Essa aplicação pode auxiliar no vínculo entre mãe e feto e na amamentação, pois reduz o tempo do neonato nas instalações hospitalares, ajudando a manter os bebês saudáveis e nutridos (KHALIQ, 2016).

3.2. *Luz solar filtrada*

Uma boa opção para países em desenvolvimento é o tratamento da hiperbilirrubinemia com luz solar filtrada, pois seus efeitos não se mostram inferiores ao método supracitado (CARNEIRO et al., 2020). Outro ponto positivo é não ter a necessidade de adaptações nas unidades de saúde, não exigir eletricidade ininterrupta, medição constante e muito menos capacitação da equipe médica (CARNEIRO et al., 2020). Claro que pode haver complicações como episódios de hipertermia - hipotermia e os efeitos nóxios dos raios ultravioleta e infravermelho (MATHEW et al., 2015).

3.3. *Transfusão intrauterina*

Em casos de anemia fetal grave é indicado a realização da transfusão intrauterina, tendo a via intravascular como preferência, visando assim a correção rápida da anemia evitando a morte do feto no período gestacional. O sangue utilizado é do tipo O Rh- submetido a irradiação para destruição dos leucócitos e com hematócrito entre 65% e 85%, o procedimento é indicado a partir de 18 até 34 semanas de gestação (NARDOZZA, 2020).

3.4. *Exsanguineotransfusão*

Em casos de icterícia grave com valores de bilirrubina de 20 a 25 mg/dL a forma definitiva de tratamento é a exsanguineotransfusão, um procedimento que extrai o sangue do bebê e substitui por outro com os fatores ABO e Rh compatíveis com citrato fosfato dextrose (CPD), que visa remover a bilirrubina indireta já formada presente na circulação, diminuindo o risco de kernicterus e concomitantemente removendo hemácias sensibilizadas e reduzindo hemólise a longo prazo (SANTOS, et al, 2021; REDDY & PANDEY, 2022). Apesar de ser um método eficaz, a taxa de mortalidade da exsanguineotransfusão é de 2%, o que requer uma atenção ainda maior na avaliação da condição clínica do paciente antes de ser submetido ao procedimento (SILVA FILHO; 2022). Após a descoberta da fototerapia e da imunoglobulina como prevenção da doença, o método tem sido menos utilizado, cerca de 7% dos casos chegam a exsanguineotransfusão (CARNEIRO et al., 2020; HAKAN et al., 2015).

3.5. *Imunoglobulina endovenosa*

Esta técnica é utilizada em neonatos com DHRN, caso a fototerapia por si só não consiga baixar os níveis de concentração da bilirrubina. Sua ação é de bloquear os receptores Fc do sistema reticuloendotelial, isso contribui com a diminuição da velocidade da hemólise (CARNEIRO et al., 2020).

Há a necessidade de ser aplicada em uma baixa dose única, o tempo de hospitalização é menor, por ela reduzir o tempo de exposição à fototerapia e uma possível exsanguineotransfusão (VILLASCHI, 2012). Contudo, ela só é considerada eficaz quando administrada em conjunto com a fototerapia, pois sozinha não é capaz de diminuir a concentração de bilirrubina sérica (ROMANO, 2017).

Apesar dessa terapêutica ser frequentemente utilizada, ainda é pouco falada em estudos acadêmicos existentes, isso a impede de se tornar rotineira (CARNEIRO et al., 2020).

3.6. *Terapias alternativas*

Levando em consideração a cultura e o modo de viver de muitas pessoas, existem alguns métodos terapêuticos que auxiliam no aumento da bilirrubina de forma não invasiva e menos estressante tanto às mães quanto aos seus bebês, um deles é o método canguru, o qual foi amplamente discutido no artigo de Wang et al (2017). O foco desse método é o maior contato mãe-filho e maior frequência de amamentação, resultando no aumento dos movimentos intestinais e como resultado mais defecações e liberação da bilirrubina. A massagem no bebê induz a excreção fecal, mecanismo pelo qual é eliminada a bilirrubina. Ainda, complementando os métodos não invasivos, há uma lavagem da medicina chinesa, que é basicamente uma imersão do bebê em uma fórmula feita com combinações de ervas e mantida quente, seu efeito térmico e abortivo são importantes na eficácia da cura interna de doença externas e como a pele do bebê é mais fina os ativos são absorvidos mais facilmente, essa prática pode aumentar a ingestão de leite, promover a defecação, aumentar a secreção de gastrina e insulina (WANG et al., 2017).

CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu que a DHRN apesar de apresentar baixas taxas de prevalência ainda é uma doença existente que pode comprometer o desfecho da gestação. A falta de conhecimento das gestantes sobre a DHRN e tipagem sanguínea própria podem corroborar com o aumento de casos de sensibilização, assim como a defasagem no acompanhamento pré-natal e realização de exames diagnósticos. Além disso, outro fator que contribui para a prevalência da doença estudada é tanto a baixa taxa de administração de Ig anti-D como a administração de forma incorreta no mundo, com números muito abaixo do esperado. Condutas que podem contribuir na diminuição dos números de incidência da patologia estudada são a divulgação de informações sobre a doença principalmente em grupo de gestantes, capacitação e atualização da equipe multidisciplinar de saúde a fim de diagnosticar mais rapidamente a doença e assim evitar complicações tardias, aplicação correta do protocolo de profilaxia com Ig anti-D com administração no pré e pós-natal e monitoração das taxas de bilirrubina no recém-nascido.

REFERÊNCIAS

- Aarestrup, B. J. Histologia Essencial.** Grupo GEN, 2012. E-book. ISBN 978-85-277-2145-5.
- Abbas, A. K. Imunologia Celular e Molecular.** Grupo GEN, 2019. E-book. ISBN 9788595150355.
- Araujo, R. R.** Gestantes com fator Rh negativo: a atuação do enfermeiro. Artigo apresentado à **Escola de Medicina e Saúde Pública Bahiana** como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Enfermagem Obstetra, sob orientação da professora Carolina Pedroza de Carvalho Garcia. Salvador, 2016.
- Beserra, A. H. N.; Artmann, E.; Santos, M. C. P.;** Aloimunização RhD em gestantes no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: perspectivas e desafios. **Cad. Saúde Pública**, vol.32, n.1, 2016.
- Brasil.** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
- Caixeta, E. P.; Silva, R. X.;** Assistência pré-natal prestada às gestantes Rh negativo isoimunizadas. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - **UNICEPLAC.** Curso de Enfermagem (Trabalho de Conclusão de Curso); Gama/DF, 2019.
- Carneiro, S. A. M.; Cintra, L. C. G.; Santos, M. J.; Campos, G. R.; Araújo, A. S.; Cozac, E. E.** Revisão de literatura acerca dos tratamentos de hiperbilirrubinemia neonatal. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 5, p.13606-13619, set./out. 2020. ISSN 2595-6825.
- Castilho, L.; Pellegrino, J.; Reid, M. E.** Fundamentos de imuno-hematologia. São Paulo: Atheneu, 2015.
- Coico, Richard; Sunhine, Geoffrey.** **Imunologia.** Grupo GEN, 2010. E-book. ISBN 978-85-277-2341-1.
- Delani, A. F.; Weiss, C. A.; Prá, S. DT.; Ayres, R.; Silva, V. H. P.** Prevalência de Doença Hemolítica em Recém-nascido no Período de 2015 a 2020 no hemocentro de Joinville/SC. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário Sociesc – UniSociesc Anita Garibaldi, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina. 2021.
- Diniz, L.M.O.; Figueiredo, B.C.G.** O Sistema imunológico do recém-nascido. **REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS** 2014; p, 233-240.
- Fernandes A. P.; Soeiro C. M. de O.; Ribeiro F. A.; Rebelo K. da S.; Oliveira G. P. de.** Prevalência de isoimunização Rh materna em maternidade pública do Amazonas entre 2018 e 2020. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8802, 17 set. 2021.

Finocchio, M. A. F.; Tempesta, J. S.; Ferreira, J. G. Proposta de um protótipo de iluminação fototerápica para o tratamento de icterícia. **Revista Técnico-Científica do CREA-PR**, v. 6, p. 1-19, 2017.

Frota, P. Q. Desenvolvimento de um dispositivo automatizado para o procedimento da exangüineotransusão. Programa de pós-graduação mestrado. **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**. Salvador-BA, 2019.

Gupta, G. K.; Balbuena-Merle, R.; Hendrickson, J. E.; Tormey, C. A.; Immunohematologic aspects of alloimmunization and alloantibody detection: A focus on pregnancy and hemolytic disease of the fetus and newborn. **Transfus Apheresis Sci.** 2020; 10:102946.

Hakan, N.; Zenciroglu, A.; Aydin, M.; Okumus, N.; Dursun, A.; Dili, D. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v.28, n.13, p. 1537-1541, 2015.

Hall V, Avulakunta ID. Hemolytic Diseases Of The Newborn. 2022 Aug 29. In: StatPearls. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2022 Jan–. PMID: 32491355.

Hamza A. Kernicterus. Autops Case Rep [Internet]. 2019;9(1):e2018057. <https://doi.org/10.4322/acr.2018.057>

Hoffbrand, A. V.; Moss, P. A. H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. Grupo A, 2018. E-book. ISBN 9788582714515. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714515/>. Acesso em: 07 nov. 2022.

Iaci, S.; Dheir, H.; İşsever, K.; Genc, A. B.; Şenocak, D.; Kocayigit, H.; Guclu, E.; Suner, K.; Ekerbicer, H.; Koroglu, M. The effect of abo and rh blood group antigens on admission to intensive care unit and mortality in patients with COVID-19 infection. **Rev Assoc Med Bras** 2020, p. 86-90.

Jackson, M. E.; Baker, J. M.; Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Historical and Current State. **Clin Lab Med** 41 (2021) 133–151.

Khaliq, A. Comparison of continuous with intermittent phototherapy in the treatment of neonatal jaundice. **J Postgrad Med**, v. 30, n.2, p. 73-176, 2016.

Li HY, Guo K. Blood Group Testing. Med dianteiro (Lausanne). 11 de fevereiro de 2022;9:827619. doi: 10.3389/fmed.2022.827619. PMID: 35223922; PMCID: PMC8873177.

Macedo, E. E.; Lima, C. B.; Coelho, A. V. D.; Carmo, R. R. S.; Nascimento, C. L. C.; Amaral, A. B.; Oliveira, A. T. Internações hospitalares por doença hemolítica do recém-nascido no estado do Piauí, entre 2014 e 2019. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, e45101724240, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409

Mathew, J.; Kumar, A.; Khan, A. Filtered sunlight for treatment of neonatal hyperbilirubinemia. **Indian Pediatrics**, v. 52, n. 12, p.1075-1079, 2015.

Melo, M. E. A. Fatores Associados à Hiperbilirrubinemia Neonatal e seu Tratamento: revisão integrativa. Trabalho de conclusão de curso. **Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS.** Recife, 2022.

Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician.* 2014 Jun 1;89(11):873-8. PMID: 25077393.

Myle, A. K.; Al-Khattabi, G. H. Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects. **0Pediatric Health, Medicine and Therapeutics** 2021;12 491–498. 2021 Myle and Al-Khattabi. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

Nardoza, L. M. M.; Doença hemolítica perinatal. *FEMINA* 2020;48(6): 369-74. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 36/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal).

Nardoza, L. M. M.; Pares, D. B. S. **Doença Hemolítica Perinatal.** Editora Manole, 2012. E-book. ISBN 9788520434055. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520434055/>. Acesso em: 07 nov. 2022.

Nassar GN, Wehbe C. Erythroblastosis Fetalis. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30020664.

Nogueira, H. S.; Lima, W. P. CÂNCER, SISTEMA IMUNOLÓGICO E EXERCÍCIO FÍSICO: UMA REVISÃO NARRATIVA. *Corpoconsciência, [S. l.]*, v. 22, n. 1, p. 40-52, 2018. Disponível em: <https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/corpoconsciencia/article/view/5636>. Acesso em: 7 nov. 2022.

Oliveira, M. V.; Borges, M. M.; Salvador, Z. L.; Vieira, A. C. B.; Balestra, R. KERNICTERUS: uma complicação da hiperbilirrubinemia neonatal. **Revista Eletrônica de Trabalhos Acadêmicos - UNIVERSO/GOIÂNIA** ano 3 / N. 5 / 2018 - publicações científicas - multidisciplinar.

Paiva, E. I.; Lieberenz, L. V. A. O cuidado ao recém-nascido em uso de fototerapia e o conhecimento da equipe de enfermagem para manuseio do equipamento. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v.5, n.2, 2017.

da **Paixão, Laryssa Silva, and Maria Liz Oliveira.** "A Eficácia da Utilização do Soro Antiglobulina Humana Anti-D na Prevenção da Eritroblastose Fetal The Effectiveness of the use of the Anti-human Globulin Serum Anti-D on prevention of Erythroblastosis Fetalis", 2014.

Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, Di Renzo GC, Zipursky A, Stotler BA, Spitalnik SL. 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. 2020 Jul 20;15(7):e0235807. doi: 10.1371/journal.pone.0235807. PMID: 32687543; PMCID: PMC7371205.

Pereira, P. C. M. Isoimunização Rh materna. Profilaxia, diagnóstico e tratamento: Aspectos atuais. FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA (Monografia de conclusão do componente curricular). Salvador/BA, 2012.

Reche, G. M.; Paula Junior, M. R.; Determinação da frequência de anticorpos ABO e RH maternos em recém-nascidos* Determination of the frequency of maternal ABO and RH antibodies in newborns. Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, v. 12, n. 2, p. 77-82, jul./dez. 2014.

Reddy DK, Pandey S. Kernicterus. [Updated August 28, 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publication; 2022 January-.

Romano, D. R. Icterícia neonatal no recém-nascido de termo. Dissertação (Mestrado em Medicina Integrada), Instituto de ciências biomédicas de Abel Salazar Centro Hospitalar do Porto Universidade do Porto, Porto, 2017. 23 f.

Santos, E. G.; Pereira, J. J.; Villarinho, A. C. A. ERITROBLASTOSE FETAL: Atuação do SUS. Episteme Transversalis, [S.l.], v. 12, n. 2, set. 2021. ISSN 2236-2649. Disponível em: <<http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/2404>>. Acesso em: 07 nov. 2022.

Sarwar A. C.; Sridhar D. Rh-Hemolítico Doença. 1º de maio de 2022. In: StatPearls. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; Jan-, 2022. 32809323.

Sherbiny, H. S.; Youssef, D. M.; Sherbini, A. S.; El-Behedy, R.; Sherief, L. M. High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates. Paediatrics and International Child Health, v. 36, p. 127-133, 2016.

Silva Filho, P. S. P.; Lemos, A. S.; Santos, R. L.; Sampaio, Y. R. P.; Silva, C. P. S.; Silva, F. M.; Penha, A. A. G.; Vieira, L. R.; Bastos, M. F. L.; Teixeira, L. S. C.; Marques, L. L. B. L.; Sezerdo, M. C. C.; Vasconcelos, B. S. V.; Chagas, D. B.; Silva, T. A. R. P.; Ribeiro, M. G. S.; Farias, M. D. S. B.; Costa, T. R. M.; Terto, W. D. S. Hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis): From diagnosis to treatment. Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e25911427377, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27377.

Simão, M. C. S. A.; Oliveira, J. F. C.; Souza, L. D.; Oliveira, L. K. A.; Binkowski, L. L. T.; Tavares, M. E. A.; Castro, M. F. S.; Scussel, M. O. D.; Pascoal, P. H. R.; Halfeld, R. O. Prognóstico de Eritroblastose Fetal em Crianças Prematuras (Prognosis of Fetal Erythroblastosis in Premature Children). Brazilian Journal of Health Review 2021, ISSN: 2595-6825.

Tarelli, C.; Santos, A.; Romani, G.; Pires, M. M.; Tusset, C. ERITROBLASTOSE FETAL: UMA ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA. II Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha (FSG). Caxias do Sul – RS, de 27 a 29 de maio de 2014.

Tomasi, E.; Fernandes, P. A. A.; Fischer, T.; Siqueira, F. C. V.; Silveira, D. S.; Thumé, E.; Duro, S. M. S.; Saes, M. O.; Nunes, B. P.; Fassa, A. G.; Facchini, L. A. Qualidade da

atenção pré-natal na rede básica de saúde do Brasil: indicadores e desigualdades sociais. **Cad. Saúde Pública**, v.33, n.3, p.1-11, abr, 2017.

Wang, L.; Shuai, T.; Wang, YY.; Cao, H. The effect of traditional Chinese medicine washing combined with massage for neonatal jaundice: a meta-analysis. **TMR Integr Nurs** December 2017; 1(2) 12-20.

Yaylaci, S.; Dheir, H.; İşsever, K.; Genc, A. B.; Şenocak, D.; Kocayigit, H.; Guclu, E. Suner, K.; Ekerbicer, H.; Koroglu, M. The effect of abo and rh blood group antigens on admission to intensive care unit and mortality in patients with COVID-19 infection. **Ver. Assoc. Med. Bras.** 2020; 66 (SUPPL 2): 86-90.

Ziza, Karen Nogueira Chinoca Determinação do genótipo RHD fetal no plasma materno : acurácia do teste semi-automatizado / Karen Nogueira Chinoca Ziza. -- São Paulo, 2015.