

## Prognóstico de Eritroblastose Fetal em Crianças Prematuras

### Prognosis of Fetal Erythroblastosis in Premature Children

DOI:10.34119/bjhrv4n2-049

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 03/03/2021

#### **Mateus Camargos Silva Alves Simão**

Acadêmico de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, campus  
Betim

Endereço: Rua do Rosário 1081, Angola - Betim, Minas Gerais.

CEP: 32604-415

E-mail: camargosmateus@gmail.com

#### **Júlia Fraga Castro e Oliveira**

Médica graduada pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, campus Betim

Endereço: Rua do Rosário 1081, Angola - Betim, Minas Gerais CEP: 32604-415

E-mail: fraga.julia@outlook.com

#### **Lívia Duarte Souza**

Acadêmica de medicina pelo Centro Universitário UNIFACIG.

Endereço: Rua Darcí César de Oliveira, 600, Alfa Sul - Manhuaçu, Minas Gerais, CEP:  
36904-219

E-mail: liviaduarte13@gmail.com

#### **Luadja Kelly de Almeida Oliveira**

Acadêmica de medicina pela Universidade Potiguar.

Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 1610, Bairro Lagoa Nova - Cidade Natal, Estado:  
Rio Grande do Norte, CEP: 59056-000.

E-mail: luadja\_kelly@hotmail.com

#### **Ludmila Limpas Terrazas Binkowski**

Acadêmica de medicina pela Universidade Luterana do Brasil, campus Canoas

Av. Farroupilha, 8001- São José, Canoas- RS, CEP: 92425-020

E-mail: lud.terraa@gmail.com

#### **Marcella Eduarda de Aguiar Tavares**

Acadêmica de medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte - MG, CEP:  
31270-901

E-mail: marcellatavaress@hotmail.com

#### **Maria Fernanda Souza de Castro**

Acadêmica de medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde Juiz de Fora

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais,  
CEP:36033-003

E-mail: mariafernanda\_sc@hotmail.com

**Mariane de Oliveira Diogo Scussel**

Acadêmica de medicina pela Universidade do Vale do Sapucaí, campus Central  
Endereço: Avenida Cel. Alfredo Custódio de Paula, 320, Bairro Medicina - Pouso Alegre, Minas Gerais, CEP: 37553-068  
E-mail: marianediogo@gmail.com

**Pedro Henrique Rodrigues Pascoal**

Acadêmico de medicina pela Universidade Federal de Roraima, campus Paricarana  
Instituição: (instituição onde trabalha atualmente)  
Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, n° 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000  
E-mail: pedrohrpascoal@gmail.com

**Rafael Oliveira Halfeld**

Acadêmico de medicina pela Universidade do Vale do Sapucaí  
Endereço: Avenida Cel. Alfredo Custódio de Paula, 320, Bairro Alfredo Custódio de Paula- Pouso Alegre, Minas Gerais, CEP: 37553-068  
E-mail: halfeld.rafael@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A doença hemolítica do feto e do recém-nascido (HDFN), também conhecida como HDFN aloimmune ou eritroblastose fetal, é causada pela destruição dos glóbulos vermelhos do recém-nascido ou do feto pelos anticorpos maternos imunoglobulina G, que ocasiona hiperbilirrubinemia. O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão narrativa literária sobre o prognóstico da eritroblastose fetal em crianças prematuras. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa literária que utilizou as bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE e PubMed. Como critérios de inclusão, selecionou-se artigos nos idiomas inglês, português e espanhol que estivessem disponíveis na íntegra. **RESULTADOS:** Foram selecionados 28 artigos para análise. Verificou-se que a causa da doença é a incompatibilidade de grupos sanguíneos entre mãe e feto, sendo que na maioria dos casos há envolvimento dos antígenos dos grupos Rh e ABO. **DISCUSSÃO:** Com o excesso dos níveis da bilirrubina em neonatos prematuros podem apresentar reações adversas tendo em vista a neurotoxicidade e tratamentos excessivos com fototerapia e exsanguíneo-transfusão. **CONCLUSÃO:** Pode-se concluir que a HDFN é uma doença hemolítica grave, que pode ocasionar morte do bebe durante a gravidez ou no parto, ou mesmo manifestações neurotóxicas, necessitando de rápido diagnóstico e tratamento.

**Palavras-chave:** Eritroblastose fetal; Anemia hemolítica; Recém-nascido prematuro

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN), also known as alloimmune HDFN or erythroblastosis fetalis, is caused by the destruction of red blood cells of the neonate or fetus by maternal immunoglobulin G, which causes hyperbilirubinemia. This study aims to present a review of the narrative about the prognosis of fetal erythroblastosis in premature children. **METHODOLOGY:** This is a

review of the narrative which used SCIELO, LILACS, MEDLINE and PubMed databases. As an inclusion criterion, articles in english, portuguese, spanish idioms that were full available were selected. **RESULTS:** : A total of 28 articles were selected for analysis. It was found that the cause of disease is incompatibility of blood groups between mother and fetus, being that in most cases have involvement of RH and ABO antigen blood groups. **DISCUSSION:** With excess of bilirubin levels, prematures neonates can present adverse reactions given the neurotoxicity and excessive treatments with fototherapy and exsanguine-transfusion. **CONCLUSION:** One can conclude that HDFN is a severe hemolytic disease which can cause death of the baby during the pregnancy or in the birth, or even neurotoxicity manifestations, being necessary a fast diagnosis and treatment.

**Keywords:** Erythroblastosis, Fetal; Anemia, Hemolytic; Infant, Premature

## 1 INTRODUÇÃO

A doença hemolítica do feto e do recém-nascido (HDFN), também conhecida como HDFN aloimune ou eritroblastose fetal, é causada pela destruição dos glóbulos vermelhos ou *red blood cells* (RBC) do recém-nascido ou do feto pelos anticorpos maternos imunoglobulina G (IgG). A formação de anticorpos maternos acontece em resposta a um antígeno fetal e é chamada de isoimunização. Esses anticorpos se formam, quando eritrócitos fetais que expressam certos antígenos de hemácias, não expressos na mãe, cruzam a placenta e ganham acesso ao sangue materno. Essa resposta de anticorpos pode ser suficiente para destruir as hemácias fetais, levando à hemólise, liberação de bilirrubina e anemia. Numerosos sistemas de grupos sanguíneos foram implicados em HDFN, Rhesus e ABO são os mais comuns (NASSAR; WEHBE, 2020).

O fator Rhesus (fator Rh) é um antígeno da superfície dos eritrócitos. O sistema de grupo sanguíneo Rh consiste em vários antígenos (mais de 50), mas D, C, c, E e e são os antígenos mais comuns identificados. O antígeno D é o principal responsável pela doença Rh devido à sua alta imunogenicidade (SARWAR; SRIDHAR, 2020).

Dessa forma, se uma pessoa é D positivo, ela será Rh positivo; contudo, uma pessoa sem o antígeno D apresentará Rh negativo (BRAUN; ANDERSON, 2009). O desenvolvimento da eritroblastose fetal ocorre se a mãe desenvolver anticorpos contra as hemácias do feto, o que ocorre somente se a mesma já foi sensibilizada anteriormente por meio de uma transfusão sanguínea incompatível, ou após a primeira gestação de uma criança Rh positiva, em que as hemácias do feto passaram à circulação (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

Assim, o feto passa a ser reconhecido como um “invasor” no corpo da mulher, e os anticorpos maternos atravessam a placenta e passam a atacar os eritrócitos fetais. Esse ataque traz sérias consequências ao bebê e desencadeia um processo de hemólise, o que pode levar a um quadro profundo de anemia. As complicações podem ser maiores ou menores, dependendo do grau da sensibilização materna (SANTANA, 2007).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define nascimento prematuro como nascimentos antes de 37 semanas completas de gestação, ou menos de 259 dias a partir da primeira data do último período menstrual de uma mulher (VOGUE, 2018). A maioria dos bebês prematuros com menos de 35 semanas de idade gestacional (IG) apresenta níveis elevados de bilirrubina (TB) sérica/plasmática total, que geralmente se apresentam como icterícia, a descoloração amarelada da pele devido à deposição de bilirrubina. Quando não monitorado ou tratado nessas crianças, um nível elevado de TB (hiperbilirrubinemia) pode progredir para manifestações neurológicas silenciosas ou sintomáticas. Na verdade, o aumento da produção de bilirrubina em neonatos prematuros aumenta o risco de mortalidade ou comprometimento do neurodesenvolvimento em longo prazo devido à neurotoxicidade da bilirrubina e pode se manifestar como a síndrome de disfunção neurológica induzida pela bilirrubina (BHUTANI, 2016).

O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão narrativa literária sobre o prognóstico de eritroblastose fetal em crianças prematuras.

## **2 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa literária que utilizou-se das seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library - SCIELO, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - MEDLINE e National Library of Medicine - PubMed, partindo dos seguintes descritores: “eritroblastose fetal”, “recém-nascido prematuro” associados ao operador de proximidade e ao operador booleano AND. Como critérios de inclusão, selecionou-se artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol que estivessem disponíveis na íntegra. Assim, foram selecionados um total de 28 artigos para análise.

## **3 RESULTADOS**

### **3.1 INCOMPATIBILIDADE ABO**

A doença hemolítica neonatal por incompatibilidade com o sistema ABO, incompatibilidade sanguínea materno-fetal, apresenta grande incidência, em contrapartida a uma diminuição da incidência da incompatibilidade Rh

(CIANCIARULLO, 2003). Cerca de 15-20% das gestações apresentam incompatibilidade ABO, das quais, a doença hemolítica neonatal (HDN) é evidente em cerca de 1-3% e tende a ser uma doença mais moderada que a HDN por incompatibilidade de Rh (YOGEV-LIFSHITZ et al., 2016). Um estudo buscou avaliar se entre prematuros a incompatibilidade ABO causa maiores incidências de reação hemolítica, incluindo anemia e hiperbilirrubinemia. Para crianças nascidas a termo, constatou-se que a incompatibilidade ABO surgiu como principal causa de hiperbilirrubinemia hemolítica imunológica e icterícia. Em bebês prematuros a relação com a incompatibilidade não está bem estabelecida (YOGEV-LIFSHITZ et al., 2016). Em um outro estudo do tipo coorte retrospectiva, observou-se que o grupo em que se concentravam as incompatibilidades Rh, apresentou maior incidência de doença hemolítica, bem como maior necessidade de tratamento com exsanguineotransusão, enquanto no grupo com as incompatibilidades ABO, constatou-se maior incidência de doença hemolítica, tratamento com fototerapia e menores índices de exsanguineotransusão (CIANCIARULLO, 2003).

### 3.2 INCOMPATIBILIDADE Rh-D

Desde o seu desenvolvimento em 1968, a imunoglobulina anti-Rh tem sido usada como método para a prevenção da isoimunização pelo fator Rh. Para que seja utilizado de forma eficaz, no entanto, é necessário identificar o grupo sanguíneo e fator Rh da gestante e do cônjuge desde o pré-natal (VITORELLO et al., 1998). Estudos constataram que menos de 4 milhões de doses são administradas no mundo anualmente, índice insuficiente para prevenir a sensibilização pelo Rh-D, demonstrando que os esforços mundiais estão abaixo do limite necessário para que ocorra prevenção completa (PEGORARO et al., 2020). A imunoprofilaxia pré-natal e pós parto, mostrou-se aproximadamente 99% eficaz, entretanto, a falta de conhecimento, acesso e disponibilidade da imunoprofilaxia adequada contribui para que mulheres Rh-D negativas tornem-se sensibilizadas (PEGORARO et al., 2020).

Em um estudo (**no estudo X**) foram analisados 124 casos referentes aos nascimentos de recém-nascidos com doença hemolítica por incompatibilidade Rh-D, no qual, observou-se uma associação significativa da indispensabilidade de exsanguineotransusão com os antecedentes obstétricos relacionados à doença hemolítica perinatal, conhecimento sobre ser Rh-D negativa, imunoprofilaxia em gestação anterior e o tipo sanguíneo materno. Com esse conjunto de fatores no modelo multivariado, apenas o uso de imunoprofilaxia na gestação anterior se apresentou como medida eficaz de

proteção. Em se tratando das variáveis relativas ao pré-natal, apenas a necessidade de transfusão intrauterina permaneceu dentre os fatores de risco para o desfecho. Ao analisar os fatores relativos ao parto ocorreram associações significativas, contudo a única variável que manteve o poder de associação como fator de proteção no modelo multivariado foi o parto normal. A análise das variáveis do recém-nascido que se relacionam com o desfecho de exsanguineotransfusão de forma significativa são: peso ao nascimento, icterícia, hematócrito ao nascimento, nível de bilirrubina total máxima na internação, tempo de fototerapia e tempo total de internação. No resultado final, as variáveis que demonstraram associação significativa para o desfecho exsanguineotransfusão foram submetidas a ajuste por análise multivariada. No geral, as variáveis relevantes em cada grupo foram de parto normal, transfusão intrauterina, bilirrubina total máxima, icterícia, tempo de fototerapia, hematócrito e tempo de internação. A natimortalidade foi composta por um único caso (SEIDL, 2013).

### 3.3 TRANSFUSÃO INTRA-UTERINA

Em um estudo descritivo foram realizadas 50 TIVs (Transfusão Intravascular Intrauterina) e quatro exsanguineotransfusões em 21 fetos. Quatro óbitos ocorreram (20%), três deles ocorreram em fetos hidrópicos. Observou-se idade gestacional média de 29,1 semanas na primeira transfusão e idade gestacional média ao nascimento de 33,9 semanas, além do peso médio de 2.437 gramas. A taxa de mortalidade do procedimento foi de 7,4% (VITORELLO et al., 1998).

Frequentemente, fetos de gestantes aloimunizadas que precisam do tratamento intrauterino são submetidos a mais de uma transfusão durante o período gestacional. Entretanto, algumas complicações podem ocorrer devido ao caráter invasivo do procedimento, tais como: bradicardia fetal, óbito fetal, infecção e rotura prematura de membranas amnióticas. Assim, para reduzir as exposições e possíveis complicações é necessário indicar o momento adequado para que ocorra a transfusão (NISHIE, 2011). Em um estudo de coorte, foram analisados 124 recém-nascidos com diagnóstico de doença hemolítica perinatal dos quais 25% foram submetidos à transfusão intrauterina. Sendo que a necessidade de transfusão intrauterina, a história de filhos com a doença, o diagnóstico de hidropisia fetal, e a paridade são fatores de risco importantes. Recém-nascidos que foram submetidos à transfusão intrauterina apresentaram menor hematócrito e níveis de bilirrubina total máxima e tempo de fototerapia semelhantes. Ao avaliar o pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média observou-se que existe uma diferença

significativa para os fetos submetidos à transfusão intrauterina quando comparada a avaliação dos fetos que não realizaram o procedimento. A necessidade de exsanguineotransfusão após transfusão intrauterina difere entre fetos menos graves e mais graves (SEIDL, 2013).

### 3.4 HIPERBILIRRUBINEMIA EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS

Com o excesso dos níveis da bilirrubina, neonatos prematuros podem apresentar reações adversas, tendo em vista a neurotoxicidade e tratamentos excessivos com fototerapia e exsanguineotransfusão (BHUTANI et al., 2016). Um estudo longitudinal observou que em 4.321 gestações saudáveis houve uma taxa de prematuridade de 5%, em neonatos prematuros os níveis aumentados de bilirrubina aumentam o risco de mortalidade e o afetam o neurodesenvolvimento (VOGEL et al., 2018). O tratamento mais comumente usado para a hiperbilirrubinemia é a fototerapia intensiva. Sua eficácia pode ser avaliada pelo monitoramento, de forma regular, da concentração da bilirrubina sérica total. A exsanguineotransfusão (EXT) é o último recurso no tratamento da hiperbilirrubinemia, devido aos seus efeitos adversos, que incluem: hipocalcemia, trombocitopenia, convulsões, enterocolite necrosante, apneia, bradicardia, hipercalemia e hipoglicemia (UWINGABIYE et al., 2016). Um estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva em recém-nascidos com diagnóstico de doença hemolítica perinatal por anticorpo anti-Rh (D), analisou 300 pacientes internados dos quais 143 necessitaram de exsanguineotransfusão, destes, 69 haviam sido submetidos à transfusão intrauterina. No final do estudo 207 EXT foram realizadas, entre os 143 recém-nascidos estudados, 93 receberam apenas uma EXT e 50 necessitaram de dois ou mais procedimentos. As indicações mais frequentes foram: aumento do nível da bilirrubina acima de 0,5mg/dL/hora (57% dos pacientes), níveis de bilirrubina acima de 20mg/dL em qualquer idade (20%), bilirrubina do sangue do cordão acima de 4mg/dL (12%) ou níveis de hematócrito do cordão abaixo de 30% (11%). A ocorrência de eventos adversos nos 207 procedimentos foi de 22,7%, sendo plaquetopenia e distúrbios metabólicos os significativamente mais frequentes nos pacientes que fizeram mais de um procedimento. O único óbito no período de estudo e que pode se relacionar à EXT foi de um bebê com arritmia e parada cardiorrespiratória durante a realização do procedimento (SÁ et al., 2009).

### 3.5 ISOIMUNIZAÇÃO MATERNA POR ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS ENTRE GESTANTES

Em um estudo prospectivo, de junho de 1996 a junho de 2003, no centro de medicina fetal do hospital das clínicas da UFMG, no qual foram atendidas e acompanhadas 246 gestantes que apresentavam sensibilização aos antígenos eritrocitários, verificou-se que os fatores predominantes de imunização aos antígenos eritrocitários se associam às ocorrências obstétricas. A falta de profilaxia pós-parto foi responsável por 72,3% das imunizações e a ausência de profilaxia pós aborto por 11,3%. Ocorreram 13,3% de casos de sensibilização decorrentes de transfusão sanguínea incompatível e 3,4% de casos identificados de sensibilização já na primeira gestação (CABRAL et al., 2005).

### 3.6 ALTERAÇÕES ULTRA-SONOGRÁFICAS NA GRAVIDEZ Rh NEGATIVO SENSIBILIZADA AVALIADA PELA ESPECTROFOTOMETRIA DO LÍQUIDO AMNIÓTICO E PELA DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

Quando a anemia fetal é acompanhada pela espectrofotometria do líquido amniótico, as alterações placentárias, principalmente o aumento da espessura e sua alteração textural, são mais frequentemente que as encontradas em gestantes sensibilizadas, que tiveram o acompanhamento pela dopplerverlocimetria da artéria cerebral média (NARDOZZA, et al., 2006).

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

A Doença Hemolítica Perinatal resulta da passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação materna, os quais possuem antígenos de superfícies diferentes dos maternos. Após a exposição inicial a um antígeno eritrocitário, o sistema imune materno produz anticorpos do tipo IgM, que devido ao seu elevado peso molecular não atravessam a placenta (SÁ, 2006). Entretanto, quando ocorre uma segunda exposição a esse antígeno, é desencadeada uma produção acelerada e cheia de anticorpos do tipo IgG, de baixo peso molecular, que por sua vez atravessam a barreira placentária e se ligam aos eritrócitos fetais. Os eritrócitos portadores de um número suficiente de moléculas de anticorpo são então destruídos no sistema retículo-endotelial do feto ou do neonato (MALONO, et al., 2004).



O nível dessa sensibilização materna é proporcional à quantidade de hemácias Rh positivas em sua circulação sanguínea. A presença dessas hemácias na circulação pode ocorrer por: transfusão feto-materno durante a gravidez, transfusão de sangue incompatível, placenta abrupta, traumatismo abdominais, aborto espontâneo ou provocado ou então por exames baseados em técnicas invasivas, como a amniocentese e a cordocentese (MALONO, et al., 2004).

Em suma, para que a doença ocorra é necessária presença de algumas condições, sendo elas a incompatibilidade de grupo sanguíneo materno-fetal, a aloimunização materna específica contra um determinado antígeno fetal, passagem de anticorpos maternos para o organismo fetal e ações derivadas da união de anticorpos maternos nas hemácias fetais (LOPEZ DE ROUX; ROSALES, 2008).

A Doença Hemolítica Perinatal de causa imunológica (DHPN), ou Eritroblastose Fetal, apresentou uma das maiores taxas de mortalidade no período neonatal até a descoberta e o tratamento profilático das gestantes com a gamaglobulina anti-D. Assim, em decorrência da alta mortalidade dos fetos, é de fundamental importância o diagnóstico da anemia fetal (PASTORE AR., 2006).

Apesar de a Doença Hemolítica por Aloimunização Rh ter diminuído nos países desenvolvidos, no Brasil a sua incidência ainda é alta, provavelmente por falha na prevenção da doença. As principais deficiências relatadas para a profilaxia são: falha em reconhecer acontecimentos sensibilizantes ao longo da gravidez; omissão da administração de imunoglobulina anti-D e sensibilização por episódios de hemorragia feto materna espontâneos e clinicamente silenciosos (AMARAL C, et al., 2009).

#### **4.1.1 Fisiopatologia**

Embora seja menos frequente do que a incompatibilidade ABO, a incompatibilidade Rh corresponde a 94% dos casos da doença. Ou seja, é habitualmente mais grave que a ABO e tem expressão intrauterina (MALONO, et al., 2004). O sistema Rh é considerado o mais complexo dentre os grupos sanguíneos, pois apresenta alto grau de imunogenicidade e polimorfismo, apresentando cerca de 49 antígenos eritrocitários sendo o D, C, c, e, E, os mais importantes (MARTINS, 2008). O antígeno Rh-D é encontrado em 85% das pessoas, sendo o único de importância clínica, ou seja, considerado o mais imunogênico e com maior probabilidade de imunização, seguido dos antígenos c, E, C, e, chamados de antígenos irregulares (SABINO, 2008).

As causas dessa patologia já descritas e comprovadas são a transfusão de sangue, derivados incompatíveis e transfusão feto-materna por aborto, gravidez ectópica e parto. Os danos gerados acometem somente o feto ou recém-nascido, dentre eles estão a icterícia, reticulocitose, palidez, hepatoesplenomegalia e edema generalizado (MOLEIRO et al, 2004).

De acordo com Lopez de Roux e Rosales (2008), a introdução da imunoprofilaxia com gamaglobulina anti-D, a incidência da Doença Hemolítica Perinatal diminuiu drasticamente para cerca de 1%, sendo que essa incidência ainda persiste devido a alguns fatores, sendo eles:

- Imunizações produzidas durante a gravidez;
- Falha ao administrar gamaglobulina anti-D profilática após o parto de uma criança Rh positivo, após um aborto ou outro evento de imunização (transfusões inadequadas);
- Administração de uma dose insuficiente de gamaglobulina anti-D para cobrir um grande estímulo antigênico.

Após a introdução da profilaxia anti-D de rotina no pré-natal, a DHPN grave se tornou menos comum. Vale ressaltar que o acompanhamento do neurodesenvolvimento psicomotor também precisa ser implementado. De acordo com o estudo LOTUS há uma associação clara entre o comprometimento do neurodesenvolvimento a longo prazo e a presença de hidropsia, já sabidamente fator de risco para a mortalidade perinatal. Outro fator de risco para o comprometimento do neurodesenvolvimento no estudo foi morbidade neonatal grave (lesão cerebral grave e sepse) associada à gravidade do parto prematuro (GOBALAKICHENANE et al., 2008).

De acordo com Malono J, et al. (2021), a incompatibilidade ABO é mais frequente em comparação com a incompatibilidade Rh, correspondendo a cerca de 20 a 25% das gestações contra 10%. Contudo é responsável por apenas 2 a 5% dos casos de Doença Hemolítica Perinatal, que é a manifestação clínica da incompatibilidade ABO ou Rh, e caracteriza-se pela intensa hemólise e diversas outras manifestações sistêmicas no feto ou neonato.

A ocorrência da hemólise associada à incompatibilidade ABO está limitada às mães do grupo O, cujos filhos são do tipo A ou B. Ao contrário das mães do tipo A ou B, em que os anticorpos naturais são do tipo IgM e não atravessam a barreira placentária, as do grupo O possuem anticorpos naturais predominantemente da classe IgG, que por sua vez atravessam a barreira placentária e podem ocasionar a doença em questão (MALONO, et al., 2004).

A incompatibilidade ABO se caracteriza pela presença de aglutininas anti-A ou mais raramente anti-B no sangue. O quadro clínico é habitualmente menos grave que na isoimunização Rh mas pode haver necessidade de terapia, variando de fototerapia, administração de imunoglobulina ou, mais raramente, exsanguíneo-transfusão (MALONO, et al., 2004).

#### **4.1.2 Diagnóstico**

Atualmente, a medição da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média (PSV-ACM) é considerada o padrão ouro para monitorar mães de alto risco. Por outro lado, o teste de anemia fetal é baseado na dosagem peso do anticorpo anti-D e ultrassom Doppler com medição do PSV-ACM, suplantando técnicas invasivas, como o estudo da bilirrubinemia pelo índice de Liley. Dessa forma, a análise PSV-ACM é um bom indicador de anemia fetal. No entanto, a correlação entre a gravidade da anemia e aceleração do PSV-ACM nem sempre é suficientemente preciso. Cabe destacar que o ultrassom padrão, ensaio baseado em peso de anticorpos anti-D com sua cinética, análise PSV-ACM servem como um auxílio valioso na indicação de transfusão intrauterina (TIU), de tal forma que a TIU corrige anemia, reduz hemólise fetal, previne a morte intrauterina e permite cuidados pós-natal menos intensos, sendo que os recém-nascidos tratados com TIU não precisam mais de transfusões pós natal, devido à diminuição da hemólise (SAINIO S, et al., 2019).

#### **4.1.3 Tratamento**

O tratamento convencional no recém-nascido aloimunizado inclui a fototerapia e a exsanguineotransfusão. Esta última é, ainda, a única modalidade terapêutica capaz de retirar os anticorpos anti-Rh e as hemácias sensibilizadas. Embora os benefícios da exsanguineotransfusão na doença hemolítica Rh estejam bem estabelecidos, os riscos permanecem altos, sendo que as taxas de mortalidade relacionadas ao procedimento se apresentam em torno de 2% na literatura, o que torna imprescindível a avaliação da condição clínica de cada paciente e a realização em locais onde existam equipes preparadas para identificar e tratar seus possíveis eventos adversos. (AMARAL C, et al., 2009)

## 4.2 HIPERBILIRRUBINEMIA EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS

Após o nascimento, é esperado que os níveis de bilirrubina no sangue aumentem gradativamente, respeitando as faixas de percentil indicadas para cada hora de vida e, que retornem a decrescer logo depois da primeira semana. Entretanto, em alguns bebês, os níveis de bilirrubina se elevam além dos padrões esperados, resultando em hiperbilirrubinemia (BHUTANI et al., 2010).

A hiperbilirrubinemia pós-natal se manifesta comumente na forma de icterícia neonatal, aparecendo em até 80% dos recém-nascidos americanos e, se não tratada e acompanhada, evolui para manifestações neurotóxicas como, por exemplo: encefalopatia por bilirrubina aguda (ABE), como o próprio nome já indica, é de aparecimento agudo e, na grande maioria dos casos, reversível, mediante intervenção agressiva e; kernicterus que é a condição crônica, pós-ictérica e permanente, em que as sequelas neurológicas estão associadas a comorbidades mais graves. Além disso, o elevado nível de bilirrubina no sangue provoca um risco maior de mortalidade (BHUTANI et al., 2010) e (BHUTANI et al., 2016).

As condições clínicas da icterícia neonatal associada a hiperbilirrubinemia manifestam-se com maior frequência e são mais prolongadas em bebês prematuros tardios em comparação com bebês nascidos a termo (BHUTANI et al., 2010).

### 4.2.1 Tratamento

O tratamento principal de escolha para reduzir os níveis de bilirrubina é a fototerapia. Mas, a fototerapia só será bem sucedida após a análise do número de sessões que serão indicadas para cada caso. Embora ainda não haja um protocolo padrão para a quantidade de vezes que são necessárias de fototerapia, esse cálculo depende do sexo, da idade gestacional, da idade em horas e dos fatores de risco do recém-nascido. Além disso, a fototerapia é capaz de prevenir em até 84% a necessidade do uso de exsanguineotransfusão (MUCHOWSKI, 2014), já que, apesar de ser um procedimento seguro, a EXT ainda apresenta índices significativos de mortalidade que variam entre 0,5% e 3,3% (SÁ, et al., 2009).

Todavia, dependendo da necessidade, a EXT ainda é bastante utilizada, principalmente no tratamento de recém-nascidos aloimunizados e de bebês com hiperbilirrubinemia grave. Como a EXT ainda é um procedimento que causa muitas reações adversas elevadas, o uso desta técnica só é recomendado para utilização em locais

com equipes preparadas e treinadas. Além do mais, é importante a ponderação dos riscos e benefícios do procedimento para a condição clínica de cada paciente (SÁ, et al., 2009).

## 5 CONCLUSÃO

Através desse estudo concluiu-se, que a Doença Hemolítica do Recém-Nascido é uma doença hemolítica grave, sendo a incompatibilidade pelo fator Rh (D) materno-fetal a causa mais comum, podendo ocasionar morte do bebê durante a gravidez ou após o parto ou graves lesões no sistema nervoso, como paralisia, surdez, entre outras. Apesar da incidência da Doença Hemolítica Perinatal ter diminuído drasticamente, principalmente nos países desenvolvidos, há ainda uma grande incidência em decorrência da persistência de alguns fatores, como imunizações produzidas durante a gravidez, falha ao administrar gamaglobulina anti-D profilática após o parto de uma criança Rh positivo, após um aborto ou outro evento de imunização (transfusões inadequadas) e administração de uma dose insuficiente de gamaglobulina anti-D, para cobrir um grande estímulo antigênico. Observou-se que a hiperbilirrubinemia é mais grave em recém-nascidos e se manifesta na forma de icterícia neonatal, podendo evoluir para manifestações neurotóxicas, sendo extremamente necessário o rápido diagnóstico e tratamento adequado, seja com fototerapia ou exsanguineotransfusão.

## REFERÊNCIAS

AMIN, S. B. Bilirubin Binding Capacity in the Preterm Neonate. **Clin. Perinatol.**, [s. l.], v. 43, ed. 2, p. 241-257, 1 jun. 2017. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884605/#:~:text=Bilirubin%2DAlbumin%20Binding%20Capacity%20\(BBC\)%20and%20Affinity&text=The%20fraction%20of%20UB%20increases,the%20apparent%20binding%20affinity%20decreases](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884605/#:~:text=Bilirubin%2DAlbumin%20Binding%20Capacity%20(BBC)%20and%20Affinity&text=The%20fraction%20of%20UB%20increases,the%20apparent%20binding%20affinity%20decreases). Acesso em: 20 jan. 2021.

BAIOCHI, E.; CAMANO, L.; BORDIN, J. O. Avaliação da hemorragia feto-materna em puérperas com indicação para ministração de imunoglobulina anti-D. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 1357-1365, Out. 2005. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2005000500007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000500007&lng=en&nrm=iso). Acesso em 23 Jan. 2021.

BHUTANI, V. K. et al. Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates. **Clin. Perinatol.**, Philadelphia, v. 43, ed. 2, p. 215-232, Jun 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235203/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

BRAUN, C. A.; ANDERSON, C. M. **Fisiopatologia: Alterações Funcionais na Saúde Humana**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 544 p. ISBN 9788536319728.

CABRAL, A. C. V et al. Estudo das causas da isoimunização materna por antígenos eritrocitários entre gestantes acompanhadas no Serviço de Medicina Fetal do HC-UFGM. **Rev. méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 15, ed. 1, p. 10-12, Jan- Mar 2005. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1449>. Acesso em: 20 jan. 2021.

CIANCIARULLO, M. A. et al. 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. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 49, ed. 1, p. 45-53, Jan 2003. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302003000100033&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100033&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 18 jan. 2021.

CRUZ, R. O. et al. Prevalence of erythrocyte alloimmunization in polytransfused patients. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 9, ed. 2, p. 173-178, Jun 2011. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082011000200173&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082011000200173&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 20 jan. 2021.

GOBALAKICHENANE, P. et al. Prise en charge périnatale et devenir neurologique à moyen terme des nouveau-nés hospitalisés pour maladie hémolytique par immunisation anti-D. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, [s. l.], v. 36, ed. 10, p. 984-990, Out 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958908003664>. Acesso em: 18 jan. 2021.

LOPEZ DE ROUX, M. R.; ROSALES, L. C. Enfermedad hemolítica perinatal. **Rev Cubana Hematología, Inmunología Hemoterapia**, Ciudad de la Habana, v. 16, ed. 3, p. 161-183, Dez 2000. Disponível em:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892000000300002&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000300002&lng=es&nrm=iso). Acesso em: 20 jan. 2021.

MALONO, J *et al.* Doença Hemolítica do Recém Nascido. *In: CONSENSOS Nacionais em Neonatologia*. Coimbra: Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2004. p. 139-142. Disponível em: [https://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos\\_Nacionais\\_Neonatologia\\_2004/Doenca\\_Hemolitica\\_RecemNascido.pdf](https://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos_Nacionais_Neonatologia_2004/Doenca_Hemolitica_RecemNascido.pdf). Acesso em: 30 jan. 2021.

MARTINS P. R. J. et al . Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto , v. 30, n. 4, p. 272-276, Ago. 2008 . Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842008000400008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000400008&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 30 Jan. 2021

MOLEIRO, A.; PEREIRA, A.; SILVA, A. et al. Consensos Nacionais em Neonatologia. Secção de Neonatologia. Sociedade Portuguesa de Pediatria: Coimbra, p. 139-142, 2004.

MUCHOWSKI, K. E. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. **American family physician**, v. 89, n. 11, p. 873-878, 1 jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25077393/>. Acesso em: 28 jan. 2021

NARDOZZA, L. M. M. et al. Alterações ultrassonográficas na gravidez Rh negativo sensibilizada avaliada pela espectrofotometria do líquido amniótico e pela dopplerectomia da artéria cerebral média. **Radiol. Bras.**, São Paulo, v. 39, ed. 1, p. 11-13, Fev 2006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842006000100004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842006000100004&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 23 jan. 2021.

NASSAR, G. N.; WEHBE, C. Erythroblastosis Fetalis. *In: STATPEARLS: Content is King* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, Jan 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/>. Acesso em: 18 jan. 2021.

NISHIE, E. N. **Predição da hemólise fetal em gestantes aloimunizadas**. Orientador: Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao. 2011. 125 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

PASTORE, A. R. Dopplervectocimetria da artéria cerebral média fetal: o divisor de águas no diagnóstico da anemia fetal. **Radiol. Bras.**, São Paulo, v. 39, ed. 1, p. III, Fev 2006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842006000100001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842006000100001&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 20 jan. 2021.

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**, San Francisco, v. 15, ed. 7, 20 jul. 2020. DOI 10.1371/journal.pone.0235807. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7371205/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

SÁ, C. A. M et al. Eventos adversos associados à exsanguíneotransusão na doença hemolítica perinatal: experiência de dez anos. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 27, ed. 2, p. 168-172, Jun 2009. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822009000200008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822009000200008&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 20 jan. 2021.

SABINO, J. S. **Determinação da incidência de Rh D fraco e Rh D parcial na população da área de abrangência do hemocentro de Botucatu**. Orientador: Valéria Nogueira Dias Paes Secco. 2008. 68 p. Dissertação (Mestrado em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2008

SAINIO, S. Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, Chichester, v. 94, ed. 4, p. 383-390, 17 jul. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25603954/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

SANTANA, D. Doença hemolítica do recém nascido (eritroblastose fetal) . **Anais da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**, São José do Rio Preto, v. 1, ed. 1, 30 jun 2007. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/imunohematologia/16-Doenca-hemolitica-do-recem-nascido.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2021.

SARWAR, A.; SRIDHAR, D. C. Rh-Hemolytic Disease. In: STATPEARLS: Content is King [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, Jan 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560488/>. Acesso em: 18 jan. 2021.

SEIDL, V. **Doença hemolítica perinatal: fatores de risco e abordagem terapêutica**. Orientador: Dr.a Maria Elisabeth Lopes Moreira. 2013. 62 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2013.

TAIRELLI, C. A. *et al.* Eritroblastose fetal: uma atualização da literatura. **Anais - II Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG**, Caxias do Sul, v. 2, ed. 2, p. 752-754, 24 maio 2014. Disponível em: <http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao/article/view/752-754>. Acesso em: 20 jan. 2021.

UWINGABIYE, J. *et al.* Severe hemolytic disease of the premature newborn due to RH1 incompatibility: a case report. **Clujul Med.**, Cluj-Napoca, v. 89, ed. 4, p. 565-568, 20 out. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111500/>. Acesso em: 18 jan. 2021.

VITORELLO, D. A. *et al.* Transfusão intra-uterina em fetos afetados pela doença hemolítica perinatal grave: um estudo descritivo. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 20, ed. 3, p. 137-144, Abr 1998. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72031998000300003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72031998000300003&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 18 jan. 2021.

VOGEL, J. P. *et al.* The global epidemiology of preterm birth. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.**, [s. l.], v. 52, p. 3-12, Out 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29779863/>. Acesso em: 18 jan. 2021.



YOGEV-LIFSHITZ, M. et al. Indication of Mild Hemolytic Reaction Among Preterm Infants With ABO Incompatibility. **Pediatr Blood Cancer**, [s. l.] v. 63, ed. 6, p. 1050-1053, Jun 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841084/>. Acesso em: 20 jan. 2021.