

# Informações gerais sobre Doença Hemolítica RhD do Recém-Nascido e o impacto das intervenções

Este documento apresenta uma breve visão geral sobre a doença, sua epidemiologia e intervenções específicas que podem reduzir sua carga.

## O que é Doença Hemolítica RhD do Recém-Nascido?

Doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) é uma doença potencialmente fatal para o feto ou o recém-nascido. O risco de ocorrência é maior naquelas gestações em que os grupos sanguíneos maternos e fetais (ABO, Rhesus (Rh) ou sistemas Kell) são incompatíveis. A incompatibilidade de grupo sanguíneo materno-fetal pode levar ao desenvolvimento de uma doença aloimune no feto. Isto ocorre geralmente quando uma mulher se torna sensibilizada para antígenos específicos presentes nas células vermelhas do sangue e produz anticorpos IgG que podem atacar as células vermelhas do sangue em circulação fetal. A sensibilização primária pode ocorrer como resultado de hemorragia materno-fetal durante a gravidez (por exemplo, durante o nascimento, ou como resultado de procedimentos invasivos) ou inadvertidamente como resultado de transfusões de sangue terapêuticas (por exemplo, onde a tipagem de sangue para verificar a compatibilidade não tem sido realizada). A sensibilização primária não tem efeitos adversos sobre a saúde da mãe e, na maioria dos casos não afeta a gravidez. No entanto, a exposição aos mesmos antígenos em gestações posteriores conduz a uma resposta imunológica rápida (sensibilização secundária), que pode resultar em aborto espontâneo, natimortos ou doença hemolítica, dependendo da intensidade da resposta imune.

A maior parte deste documento lida com a doença hemolítica Rh. A doença pode variar de leve à grave, com alguns casos em que não apresenta nenhum sintoma e outros em que resulta em morte. A incompatibilidade RhD resultando em icterícia neonatal pode levar a kernicterus e danos cerebrais se não tratada prontamente; o risco de desenvolver paralisia cerebral também está associado à incompatibilidade RhD.

## Quais são os principais fatores de risco?

O sistema de grupo sanguíneo Rh é constituído por vários antígenos; no entanto, o antígeno D é mais comumente associado com DHRN e afeta bebês RhD positivos nascidos de mães RhD negativas. Outros antígenos deste sistema associado com DHRN incluem Rhc, RHC, RhE e Rhe.

O risco de DHRN ocorre quando uma mulher RhD negativa torna-se sensibilizada aos antígenos específicos presentes nas células vermelhas do sangue fetal durante a gravidez. Sensibilização primária pode ocorrer como resultado de hemorragia materno-fetal, assim

como durante o nascimento ou como resultado de transfusões de sangue. No entanto, nem todas as mulheres RhD negativas que estão expostas a sangue RhD positivo tornam-se sensibilizadas. Isso é influenciado por uma série de fatores, incluindo o volume de sangue fetal que entra na circulação da mãe, a resposta imune da mãe e o tipo de sangue do feto. O risco de sensibilização primária é menor se a mãe e o feto são ABO-incompatíveis (risco de sensibilização de 2% ao invés de 16% para RhD)<sup>1</sup>. O risco de sensibilização é geralmente maior na primeira gravidez e reduz a cada gravidez subsequente; no entanto, uma vez tendo ocorrido a sensibilização, ela não é reversível. O risco de doenças aumenta com o número de gestações Rh positivas, com mais gestações tendendo a causar a piora da doença.

## Epidemiologia global

### Prevalência populacional de grupos sanguíneos

Grupos étnicos variam em termos de frequências populacionais de diferentes grupos sanguíneos<sup>2</sup>. Por exemplo, o fenótipo RhD negativo é mais comum em populações caucasianas (15%), sendo menos frequente em pessoas de ascendência africana (aproximadamente 5%) e da Ásia Oriental (0,3%).

### Incidência de DHRN

A incidência de DHRN é influenciada por uma série de fatores, tais como a frequência de negatividade RhD na população, o número de nascimentos e o acesso à profilaxia anti-D. No que diz respeito ao RhD, a baixa predominância do fenótipo negativo em algumas populações significa que há menos mulheres em risco de sensibilização. No entanto, estas mulheres também estão em maior risco de ter um parceiro RhD positivo, pois este é o fenótipo mais comum na população. O risco de um feto RhD positivo é ainda determinada pelo heterozigotidade paterna. Dos indivíduos que são Rh positivos, 45% são homozigotos (CDe/cde), e 55% são heterozigotos (CDe/cde) para o gene RhD<sup>1</sup>.

## Resultados clínicos

### Mortalidade, deficiência e qualidade de vida

A profilaxia pré-natal de anti-D para todas as mulheres Rh tem demonstrado ser eficaz na redução da incidência de sensibilização e, conseqüentemente, de DHRN. Resultados em recém-nascidos afetados por DHRN podem variar; aqueles com doença leve podem ser tratados eficazmente por fototerapia e ter um desenvolvimento normal. Os resultados naqueles com doença mais grave depende do ponto de tempo em que o diagnóstico foi alcançado e o tratamento iniciado, bem como a qualidade do atendimento em curso. Os casos graves podem vir à tona no útero e a incapacidade de iniciar o tratamento precoce pode resultar em mortalidade perinatal. No entanto, mesmo aqueles que sobrevivem ou são tratados precocemente podem ser afetados, com neurodesenvolvimento deficiente (em diferentes graus) ou graves danos cerebrais.

---

<sup>1</sup> Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(10):iii, ix-iii,103.

<sup>2</sup> Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13(4):207-214.

## Reduzir a prevalência, a morbidade e a mortalidade

Reduzir a prevalência nos nascimentos depende da identificação das mães em risco e do fornecimento de informações sobre os riscos e sobre as opções disponíveis para reduzi-lo (como a profilaxia anti-D). A figura 1 ilustra os determinantes e as intervenções para DHRN, como eles se relacionam com fases-chave na vida. As principais intervenções específicas são brevemente discutidas abaixo.

### Intervenções antes da gravidez

A tipagem sanguínea das mulheres em idade reprodutiva ou daquelas que planejam uma gravidez e a conscientização podem ajudar a informar as pessoas dos riscos e possíveis mecanismos através dos quais a sensibilização pode ocorrer. Além disso, o conhecimento dos eventos de sensibilização anteriores em mulheres RhD negativas podem ajudar na administração da gravidez (por exemplo, monitoramento de títulos de anticorpos maternos).

### Intervenções durante a gravidez

Estas envolvem tanto a profilaxia anti-D pré-natal (administração de imunoglobulinas anti-D, que atuam destruindo glóbulos RhD positivos em circulação) para as mulheres que não foram sensibilizadas quanto o manejo apropriado da gravidez para aquelas que o foram. O teste de anti-D pode ser feito, por exemplo, na reserva pré-natal, na 28ª e 36ª semanas.

A dosagem e o tempo de profilaxia são dependentes da preparação do anti-D, que é usado (por exemplo, por via intravenosa ou por via intramuscular) e dos seus efeitos (por exemplo, antes ou depois de um evento de sensibilização). A profilaxia de rotina pré-natal é geralmente dada em diferentes momentos, mas o tratamento também é indicado após outros eventos de sensibilização primários, tais como aborto espontâneo, amniocentese, gravidez ectópica e trauma abdominal. As intervenções durante a gravidez nas mulheres que se tornaram sensibilizadas incluem monitoramento de títulos de anticorpos maternos e avaliação do feto para detectar sinais de DHRN. Casos graves de DHRN podem se vir à tona no útero, com anemia, hidropisia e morte intrauterina. A transfusão intauterina (TIU) pode ser usada para tratar casos no útero, com a sobrevivência global potencialmente tão elevada quanto 86-90%. No entanto, a sobrevivência depende da gravidade da doença e da oportunidade e eficácia da TIU.

### Intervenções após o nascimento

O diagnóstico logo após o nascimento permite que os cuidados adequados sejam planejados e postos em prática, levando ao aumento da sobrevivência e à redução da deficiência. Os casos leves de DHRN causam icterícia leve que pode ser tratada com fototerapia. Transfusão de sangue e transfusão de troca podem ser necessárias em casos graves com anemia significativa e hiperbilirrubinemia persistente. Se deixada sem tratamento, a DHRN pode levar a danos cerebrais permanentes, ao desenvolvimento de icterícia nuclear e à morte em 70% dos casos.

## Custo-benefício das intervenções

A relação custo-benefício dependerá em grande parte da via de cuidados que é escolhida; a Figura 2 apresenta algumas das várias opções para um programa de triagem e profilaxia. A relação custo-benefício, quando avaliada a partir de uma perspectiva do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, sugere que a profilaxia de rotina anti-D pré-natal dada a todas as mulheres RhD negativas tem uma probabilidade de custo-benefício no limiar de cerca de £

30.000 por Ano de Vida Ajustado à Incapacidade (AVAI). No entanto, antes da adoção da profilaxia anti-D pré-natal, deve-se considerar o custo da profilaxia, bem como o custo dos cuidados para as mulheres que se tornam sensibilizadas e os cuidados posteriores para as crianças afetadas, bem como a oferta local de anti-D. No Reino Unido, os custos da profilaxia anti-D por frasco pode variar de £ 27,00 até £ 313,50, dependendo da preparação, e não inclui o custo de administração.

Questões de custo-benefício são bastante específicas para cada país; os custos podem variar muito e dependem do número de pacientes. Para pontos de corte do custo-benefício para diferentes regiões do mundo, visite o seguinte site, [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html), e para os custos de itens específicos por região e país, acesse <http://www.who.int/choice/costs/en/>.

## **Quais são as principais questões éticas, legais e sociais a ser consideradas?**

### **Prestar cuidado seguro e eficaz**

A redução da incidência de doença hemolítica do recém-nascido requer um programa de triagem para identificar as mulheres em risco, bem como a disponibilidade de profilaxia anti-D pré-natal. A realização de um programa de triagem e a oferta da profilaxia podem ser restritas devido a recursos limitados, especialmente porque a profilaxia anti-D requer o uso de produtos derivados do sangue e, em alguns países, pode ser difícil assegurar uma fonte confiável e segura de anti-D. Isto combinado com o custo da terapia pode levantar questões difíceis para os serviços de saúde: como as estratégias de triagem devem ser implementadas? Quando os recursos são limitados (como a disponibilidade de fontes de anti-D) como é que os recursos serão distribuídos? Quem deve arcar com o custo da prestação de triagem, serviços e tratamento? Estes problemas podem ser agravados em países onde a prevalência do fenótipo RhD negativo é baixa e, portanto, o ônus da doença não é considerado elevado.

### **Prestar assistência adequada para pessoas com deficiência**

Aqueles com DHRN grave podem acabar bastante deficientes se o tratamento não for imediato ou totalmente eficaz e, portanto, há a necessidade de prestar assistência social adequada para os indivíduos afetados.

## PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(10):iii, ix-iii,103.

Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13(4):265-71.

Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. *Transfusion* 2004; 44(11):1663-1673.

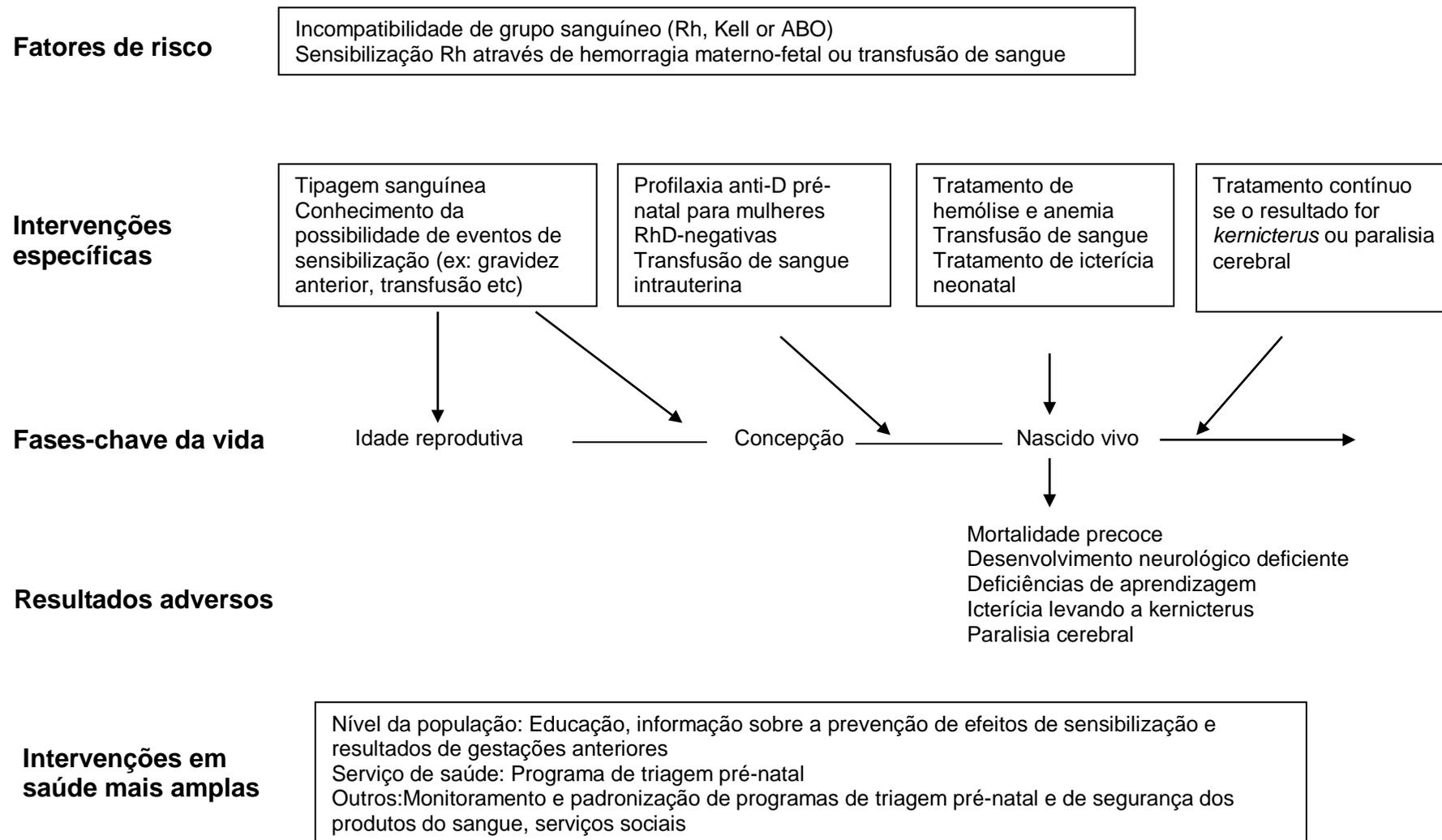
## TÓPICOS RELACIONADOS

Cuidado e triagem pré-natal

Triagem neonatal

Serviços de saúde

**Figura 1:** Fluxograma de avaliação das necessidades para doença hemolítica



**Figura 2:** Via ideal de cuidados de triagem

