

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

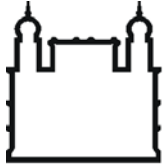
Fundação Oswaldo Cruz

Cynthia Amaral Moura Sá

**Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh:
experiência de 10 anos do Instituto Fernandes
Figueira**

Dissertação Mestrado

Rio de Janeiro, fevereiro de 2006.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

ii

Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh: experiência de 10 anos do Instituto Fernandes Figueira

Cynthia Amaral Moura Sá

Dissertação de mestrado apresentada como pré-requisito final para obtenção de título de mestre na Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz

Orientadora: Dr^a Maria Elisabeth Lopes Moreira
Co orientadora: Dr^a Maria Cristina Pessoa dos Santos

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
CENTRO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA
BIBLIOTECA INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

S111d Sá, Cynthia Amaral Moura
Doença hemolítica perinatal pelo fator rh: experiência de 10 anos
do Instituto Fernandes Figueira / Cynthia Amaral Moura Sá. – 2006
xii, 66 f: tab.

Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto
Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2006.

Orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira

Co-orientadora: Maria Cristina Pessoa Santos

Bibliografia: f 59-64

1. Eritroblastose fetal- Terapia. 2. Anemia hemolítica. I. Título

CDD- 20ª ed. 618.326

Ao meu **PAI**, que me fez acreditar que as pessoas podem alcançar o inalcançável, mudar o imutável, conseguir o impossível com integridade, coragem e sabedoria.

Agradecimentos:

Ao meu marido Leonardo e meus filhos, André e Letícia, pela paciência neste dois anos de trabalho. Se não fosse por isto não teria conseguido.

A minha mãe e irmãos pelo incentivo e ajuda em todos os momentos

Agradeço a Dr^a Maria Elisabeth e a Dr^a Maria Cristina por acreditarem em mim e me proporcionarem esta oportunidade.

Ao Arquivo médico do Instituto Fernandes Figueira e toda sua equipe pela dedicação e boa vontade no fornecimento dos prontuários.

A equipe do Departamento de Neonatologia do Instituto Fernandes Figueira e do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes pelo companheirismo.

As amigas Dolores e Ana Claudia pelo apoio nos momentos de dificuldade.

A Dr^a Rosane de Souza pela ajuda na realização dos abstracts

A senhora Vera Lúcia de Souza Neves pela revisão de português

Quando somos pacientes, coisas que normalmente consideraríamos muito dolorosas acabam não parecendo tão ruins. Ao contrário, quando não existe a tolerância paciente, até as menores contrariedades parecem insuportáveis. Tudo depende de nossas atitudes diante dos fatos.

Dalai-Lama

Resumo:

Introdução: A Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh é causada pela incompatibilidade entre o sangue da mãe e do recém-nascido, levando a destruição de hemácias fetais e, sem tratamento os fetos mais severamente afetados podem morrer intra-útero. No recém-nascido, a doença pode resultar em icterícia, anemia, dano cerebral, falência cardíaca e morte. Desde introdução da profilaxia anti-Rh D o número de recém-nascidos com doença hemolítica tem caído drasticamente em países desenvolvidos, porém essa não é a realidade nacional.

Objetivo Geral: Descrever as práticas usadas para tratar os pacientes com doença hemolítica perinatal pelo fator Rh, nascidos no Instituto Fernandes Figueira nos últimos 10 anos e apresentar dados clínicos, laboratoriais, o tipo de abordagem terapêutica oferecida e o perfil imunohematológico de suas mães.

Material e métodos: Foi realizada uma cohort de 300 recém-nascidos de gestantes Aloimunizadas Rh, nascidos no Instituto Fernandes Figueira no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2004. Foram coletados dados do pré-natal, nascimento e acompanhamento no Follow-up até 1 ano de idade.

Resultados: A maioria de nossas gestantes possuía apenas um anticorpo que foi o anti-D, sendo que a gravidade da doença hemolítica não teve relação com o tipo de anticorpo. O início do pré-natal em nossa unidade é tardio, mas mesmo assim a maioria dos recém-nascidos nasce bem. Nosso índice de óbitos e hidropisia atualmente está em torno de em torno de 7% . Foi evidenciada uma queda de 66 para 35,8% do número de pacientes submetidos à exsangüíneotransfusão após o ano 2000 coincidindo com a introdução do biliberço e uso da imunoglobulina humana inespecífica, sem comprometimento do prognóstico. Nosso índice de mortalidade relacionado à exsangüíneotransfusão foi de 0,7% e de eventos adversos foi de 61% , sendo os mais comuns a plaquetopenia (≤ 50.000) e distúrbios hidroeletrolíticos (hipocalcemia). Os eventos mais graves foram os distúrbios cardiológicos e de sangramento foram estatisticamente maiores nos pacientes cujas condições clínicas eram mais instáveis antes do procedimento. Fatores como níveis críticos de bilirrubina (≥ 20 mg/dl), a prematuridade, hidropisia e asfixia pioram o prognóstico tardio (surdez e encefalopatia bilirrubínica) apesar de intervenção terapêutica precoce.

Conclusões: Novas terapias têm sido desenvolvidas para abordagem do recém-nascido com Doença Hemolítica Perinatal como as fototerapias de alta intensidade e a imunoglobulina humana inespecífica, levando a uma diminuição no uso da exsangüíneotransfusão, porém esta ainda é uma técnica usada em casos graves de hiperbilirrubinemia. Vários eventos adversos são descritos em consequência deste procedimento e são na maioria das vezes assintomáticos e passíveis de correção, mas não podemos deixar de levar em consideração a gravidade do recém-nascido antes do procedimento, além da experiência clínica do profissional que realizará o procedimento. Apesar da intervenção terapêutica precoce os pacientes com fatores de risco (Bt máx ≥ 20 mg/dl, asfixia, hipoproteinemia e prematuridade) tiveram um prognóstico neurológico pior.

Palavras chaves: aloimunização Rh, recém-nascidos, doença hemolítica perinatal, hiperbilirrubinemia.

Rh Hemolytic Disease: Experience of 10 years of the Instituto Fernandes Figueira

Abstract

Introduction: The hemolytic disease secondary to rhesus alloimmunization is caused by the incompatibility between the mother's and the newborn's blood, leading to the destruction of fetal red blood cells and without treatment the fetuses more severely affected can die intra-uterus. After the delivery the newborn's disease can result in jaundice, anemia, cerebral damage, heart failure and death. Since the introduction of the prophylaxis anti-Rh D the number of newborn with hemolytic disease has been falling drastically in developed countries, however that is not the Brazilian reality.

Objective: Describe the practices used to treat the patients with the hemolytic disease secondary to rhesus alloimmunization, who were born at IFF in the last 10 years. Describing clinical data, lab abnormalities, therapeutic approach and immunohematologic characteristic of their mothers.

Material and methods: Its was done a cohort of 300 newborns of pregnant women's with alloimmunization by Rh antibody, with babies Instituto Fernandes Figueira in the period of January 1995 to December 2004. The program EPI 6 made the statistical analyses.

Results: The mostly found antibody in the pregnant women was the anti-D, and the severity of the hemolytic disease didn't have relationship with the types of antibodies. The beginning of the prenatal in our unit is late, but even so most are healthy. Deaths or hydrops are around 7%. It was evidenced a newborns fall of 50% in patients undergoing the exchange transfusion after the year 2000, coinciding with the introduction of the Biliberço® and use of the intravenous immunoglobulin, without affecting their prognostic. Our mortality rate related to the exchange transfusion was of 0,7% and the one related to adverse events was of 61% , being the most common thrombocytopenia (< 50.000) and hypocalcemia. The most serious events were bradycardia or heart arrhythmia and bleeding. These disturbances were more prevalent in the patients whose clinical conditions were unstable before exchange transfusion. Factors as critical levels of bilirubin (≥ 20 mg/dl), prematurity, hydrops fetalis and asphyxia, worsen the neurological prognostic (deafness and bilirubin encephalopathy).

Conclusions: New therapies have been developed for the approach of the newborns with hemolytic disease as the phototherapy of high intensity and the intravenous immunoglobulin, leading to a decrease in the use of the exchange transfusions, but this is still a saving life technique in the serious cases of hiperbilirrubinemia. Several adverse events are described as a consequence of this procedure and most of the time they show no symptoms and are susceptible to correction, but we have consider the severity of the patient's clinical conditions and the professional's skill. Besides the early therapeutic intervention in patients with risk factors (BT $\text{máx} \geq 20$ mg/dl, the preterm infants, hydrops fetalis and asphyxia) it had a worse neurological prognostic.

Key words: alloimmunization Rh, newborn, hemolytic disease, hyperbilirubinemia

Lista de abreviaturas:

AAP	Academia Americana de Pediatria
BB	Biliberço
BERA	Potencial evocado auditivo
BT	Bilirrubina total
BTM	Bilirrubina total máxima
DHPN	Doença Hemolítica Perinatal
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gestação
EXSG	Exsangüíneotransfusão
FOTO	Fototerapia
HIC	Hemorragia intracraniana
Htc	Hematócrito
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IG	Idade gestacional
IVIG	Imunoglobulina Humana Inespecífica
RN	Recém-nascido
TIU	Transfusão intra-útero

Lista de Tabelas

1º artigo **Abordagem terapêutica da Doença Hemolítica Perinatal**

- Tabela 1** Abordagem terapêutica utilizada no serviço em 2 períodos
.....pág 29
- Tabela 2** Aspectos clínicos e laboratoriais durante a internação e no Follow-up
.....pág 30
- Tabela 3** Abordagem terapêutica entre os pacientes com hiperbilirrubinemia grave e não gravepág 31

2º Artigo: **Morbimortalidade da exsangüíneotransfusão em recém-nascidos com Doença Hemolítica Perinatal**

- Tabela 1** Classificação dos eventos adversos segundo Jackson
.....pág 43
- Tabela 2** Características da população estudada.....pág 45
- Tabela 3** Complicações provavelmente relacionadas a exsangüíneotransfusão.....pág 46

Sumário

Ficha catalográfica.....	iii
Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Lista de tabelas.....	x
Capítulo 1: Introdução.....	1
Capítulo 2: Justificativa.....	5
Capítulo 3: Objetivos	9
3.1 Objetivo geral	9
3.2 objetivos específicos.....	10
Capítulo 4: Quadro teórico.....	11
4.1 Nomenclatura.....	11
4.2 Grupos sanguíneos.....	11
4.3 Terapêutica.....	12
4.4 Profilaxia (imunoglobulina anti-d).....	15
4.5 Pesquisas recentes.....	15
Capítulo 5: Pacientes e Métodos.....	17
Capítulo 6: Artigos Submetidos à Publicação.....	21
6.1 Abordagem Terapêutica na Doença Hemolítica	
Perinatal (Experiência 10 anos do Instituto Fernandes Figueira).....	21

6.2 Mortalidade e Morbidade da Exsangüíneotransfusão em Recém-Nascidos com Doença Hemolítica Perinatal.....	38
Capítulo 7: Considerações Finais.....	55
Bibliografia.....	59
Anexos.....	65
Anexo 1.....	65
Anexo 2.....	66

Capítulo 1 - INTRODUÇÃO:

A Doença Hemolítica Perinatal é uma patologia imunológica causada pela passagem, através da placenta, de anticorpos maternos específicos da classe IgG para o antígeno (de origem paterna) presente nas hemácias fetais, encurtando seu tempo de vida. A doença hemolítica pelo sistema Rh (Cc, Ee, Dd) é o protótipo da aloimunização materna e doença hemolítica fetal. Em torno de 98% dos casos de aloimunização materna por antígenos eritrocitários não ABO (doença hemolítica perinatal _ DHPN) são devidos ao fator Rh (D); os restantes 2% a antígenos atípicos como os fatores Kell, E ou C (BOWMAN, 1997).

O antígeno D é expresso unicamente nas hemácias e faz parte do Sistema RH junto com outros antígenos como Cc, Ee, estes também com propriedades hemolíticas, porém o D é 50 vezes mais imunogênico que os outros antígenos do Sistema Rh (JUNQUEIRA, 1991; MOLLISON et al, 1997, URBANIAK & GREISS, 2000).

O processo de sensibilização materna pelo sistema Rh (D) se dá pela presença de hemácias Rh positivas em sua circulação sanguínea, seja durante a gravidez através de transfusão feto-materna (que pode chegar a 29% no último trimestre), por transfusão de sangue incompatível, abortamento, e, em dias atuais, merece destaque o uso de drogas ilícitas injetáveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

Dados atuais sugerem que o risco de sensibilização quando a imunoglobulina anti-D não é administrada é de 16%, se os fetos positivos são

ABO compatíveis com suas mães Rh negativas e 1,5-2%, se ABO incompatíveis. Em caso de aborto terapêutico 4 a 5% e 2% após aborto espontâneo (STOCKMAN & ALARCON, 2001).

O processo de hemólise pode iniciar-se tão precoce, quanto a 16ª semana de gestação (MOLLISON et al, 1997; URBANIAK & GREISS, 2000). Os anticorpos anti D maternos reagem com os antígenos das hemácias fetais, que são específicos, recobrando-as, mas por não ligar complemento a hemólise não ocorre no Sistema intravascular e sim, através do reconhecimento das hemácias sensibilizadas pelo Sistema retículo endotelial do concepto, principalmente baço, sendo então destruídas. Instalada a destruição das hemácias do concepto produz-se anemia que sem tratamento adequado se intensifica e obriga o organismo a tentar compensá-la, lançando na circulação hemácias jovens que são os eritroblastos e também dependendo da gravidade do quadro a formação de focos extramedulares de hematopoiese (MOLLISON et al, 1997). A anemia pode se intensificar de tal maneira, levando a um feto extremamente anêmico e hipoproteinêmico, condições essa que justifica a hepatoesplenomegalia, edema generalizado, derrame das cavidades serosas, insuficiência cardíaca congestiva caracterizando a Hidropisia fetal* (JUNQUEIRA, 1991; MOLLISON et al, 1997, URBANIAK & GREISS, 2000).

Na maioria dos casos, porém a anemia é discreta ou parcialmente compensada e o feto nasce com síndrome anêmica, podendo ou não se associar à icterícia.

*Hidropisia fetal é definida como a presença de edema no tecido subcutâneo acompanhado por efusão serosa de 1 ou mais cavidades

A icterícia não tratada evolui para a deposição de bilirrubina no Sistema Nervoso Central levando a uma Encefalopatia Bilirrubínica aguda ou tardiamente Kernicterus**.

Após a alta, estes recém-nascidos apresentam um quadro de anemia hiporregenerativa (baixa contagem de reticulócitos por baixa produção de sangue pela medula), devido ao próprio quadro fisiopatológico da doença e também pelas transfusões que estes pacientes recebem no período neonatal. Os anticorpos maternos têm uma meia-vida de 28 dias, podendo permanecer na circulação do recém-nascido por um período longo, em média 2-3 meses de vida (JUNQUEIRA, 1991; MOLLISON et al, 1997). Durante este período o acompanhamento é rigoroso para avaliar a necessidade de hemotransfusão antes da descompensação clínica deste pacientes.

É a dinâmica deste processo hemolítico, sua precocidade e intensidade que determina as formas clínicas da doença.

As terapêuticas atualmente utilizadas são as transfusões intra-útero cujo risco de óbito para o recém-nascido é em torno de 1-2 %, quando o procedimento é realizado por equipe treinada (AAP, 2004).

Após o nascimento, a terapia convencional é a fototerapia e a exsangüíneotransfusão cujo risco de mortalidade varia, segundo vários autores, entre 0,3% a 3,3 % de acordo com o quadro clínico do recém-nascido antes do procedimento (PANAGOPOULOS, 1969; KEENAN, 1985; CECCON, 1991; JACKSON, 1997; AAP 2004; STANLEY, 2004)

**Encefalopatia bilirrubínica aguda o recém-nascido torna-se letárgico, hipotônico e com dificuldade de sucção e posteriormente hipertônico, estupor, irritabilidade, febre e choro com tom agudo. Ó kernicterus é a forma crônica que vem a partir deste quadro tendo como característica uma forma severa de paralisia cerebral atetóide além de outros sintomas característicos (AAP, 2004)

Recentemente, o novo Guidelines da Academia Americana de Pediatria, 2004 indica o uso de Imunoglobulina Humana Inespecífica como terapia complementar aos procedimentos já existentes. (RUBO, 1992; VOTO, 1995; APLAY, 1999; SILVIA 2001; ALCOCK, 2002; GOTTSTEIN & COOKE, 2003; AAP, 2004)

Concluindo, com a introdução da amniocentese e da transfusão intra-uterina na propedêutica das mulheres afetadas e seus fetos, associados a antecipação do parto e a exsangüíneotransfusão, foi possível diminuir a incidência de anemia e hidropisia fetal influenciando a evolução clínica e prognóstico dos recém-nascidos (BOWMAN, 1997; PHILIP, 2003). O objetivo deste trabalho foi avaliar, portanto o perfil destas gestantes aloimunizadas do nosso serviço, a propedêutica materna e neonatal utilizada e o prognóstico até o final do primeiro ano de vida nos recém-nascidos afetados.

Capítulo 2 - Justificativa:

A doença hemolítica do recém-nascido secundária a aloimunização Rh já foi uma das maiores causas de mortalidade e morbidade perinatal. O uso adequado da Imunoglobulina Humana anti-D Específica previne o processo de sensibilização, e após sua introdução nos anos 60 e 70 veio alterar este panorama. Quando administrada corretamente, pode tornar o risco de sensibilização, quase nulo (VICENTE et al, 2003). Esse marco histórico diminuiu em países desenvolvidos o número de óbitos por doença hemolítico Rh de 18,4 para 1,3 por 100.000 nascidos vivos (CLARKE & HUSSEY, 1994).

Infelizmente, a introdução da profilaxia em nosso país não foi universal apesar de REZENDE & COSLOUSKY, desde 1972, já comprovar sua eficácia em 60 mulheres da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Em um artigo de revisão que cita trabalhos feitos em Portugal e em outros países apontam como principais falhas na profilaxia (VICENTE et al, 2003):

- Falha em reconhecer acontecimentos sensibilizantes ao longo da gravidez;
- Omissão da administração de imunoglobulina anti-D;
- Sensibilização por episódios de hemorragia feto-materna espontâneos e clinicamente silenciosos

Pesquisa, ainda não publicada do Departamento de Obstetrícia do Instituto Fernandes Figueira com as pacientes aloimunizados que fizeram pré-natal nesta unidade, aponta a omissão da administração de imunoglobulina anti-D como a principal causa de falência de profilaxia (ASSUMPÇÃO, 2005). A prevalência de anti-D em doadores brasileiros ainda é muito alto, refletindo

provavelmente a falência na profilaxia anti Rh (AMORIM, 1999). Outro problema ao acesso a Imunoglobulina específica é o seu alto custo que muitas vezes inviabiliza o seu uso para a população mais carente.

Em 2003, a Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro em Resolução nº 2154 de 25 de agosto, institui um Programa da Profilaxia da Aloimunização Rh(D) junto com o Instituto Fernandes Figueira quando se define o protocolo de utilização e o fluxo de distribuição da Imunoglobulina anti RH(D), permitindo que todas as pacientes Rh negativas recebam profilaxia mesmo que não tenham tido o parto em instituição pública. Os programas em nível nacional, porém são inexistentes.

O Instituto Fernandes Figueira é a referência estadual para pacientes Rh(D) negativa e recebe em média 50 casos de gestante Rh(D) negativos sensibilizadas/ano. Pelo menos 25% destas gestantes ou seus filhos submetem-se a algum tipo de intervenção como transfusão intra-útero e exsangüíneotransfusão. Mais de 90% dos recém-nascidos recebem fototerapia e 20% fazem alguma transfusão após a alta. Apesar de toda a evolução em termos de diagnóstico e tratamento estes não são isentos de risco. O alto custo e os riscos de seqüelas futuras, nestes pacientes, não podem deixar de serem considerados.

Mudança nas práticas terapêuticas vem acontecendo com a introdução das fototerapias de alta intensidade e da Imunoglobulina Humana Inespecífica. Segundo Metanálise do COCHRANE LIBRARY, realizada em maio de 2002 e revisada em agosto de 2004, existem algumas evidências que suportam o uso da Imunoglobulina inespecífica em recém-nascidos, porém apesar dos achados

positivos (diminuir a necessidade de fototerapia e exsangüíneotransfusão) as conclusões são limitadas.

O uso de Imunoglobulina Humana foi introduzido em nosso serviço a partir do ano 2000 e, como evidenciado por alguns autores (OVALI, 1996; GOTTSTEIN, 2003), achamos que houve um aumento no número de hemotransfusões no período após alta nos recém-nascidos que receberam imunoglobulina humana inespecífica ao invés da realização de exsangüíneotransfusão. Essa discussão é importante, visto que existe um grande diferencial entre os nossos recém-nascidos e a população onde este guidelines foi introduzido. Diferentemente dos Estados Unidos nosso índice de recém-nascidos Aloimunizados deve ser maior que 1% já que a profilaxia em nosso país não é universal. Além do que a maior parte da doença hemolítica perinatal na população americana é por Incompatibilidade ABO cujo quadro clínico é bem mais brando e o risco de anemia tardia é muito pequeno, bem diferente da nossa população de recém nascidos com doença hemolítica perinatal por fator Rh. A metanálise do Cochrane Library descreve que a incidência de anemia tardia é um desfecho importante e que não pode ser esquecido, principalmente em países onde existe uma dificuldade de suprimento de sangue seguro, não podendo por este motivo recomendar como uso de rotina.

Também em relação ao uso da Imunoglobulina pós-natal, outro ponto que não pode deixar de ser discutido é que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária –ANVISA, em consulta pública (n° 36, de 20 de maio de 2004) cita a Imunoglobulina Humana Inespecífica como uso experimental em Doença Hemolítica Perinatal.

Uma das questões que permeia este estudo é se o tipo de tratamento oferecido no período neonatal imediato influencia no desfecho clínico dos pacientes acometidos durante a internação e nas necessidades de hemotransfusão após a alta da UTI.

Atualmente não existe um consenso nos serviços de obstetrícia e neonatologia sobre qual é a melhor abordagem neonatal imediata em relação a estes desfechos e a revisão de uma série de casos com diferentes abordagens, pode ajudar na tomada de decisão, beneficiando os pacientes e os serviços.

Capítulo 3 - OBJETIVO:

3.1 Objetivo geral:

Descrever as práticas usadas na abordagem perinatal das gestantes aloimunizadas e de seus filhos com DHPN, apresentando os dados clínicos, laboratoriais, o tipo de abordagem terapêutica oferecida e perfil imunohematológico das mães e destes recém-nascidos.

3.2 Objetivos específicos:

1. Descrever o perfil imunohematológico das gestantes e os procedimentos usados na abordagem obstétrica
2. Descrever a abordagem neonatal imediata e os procedimentos instituídos.
3. Verificar o número de eventos adversos durante os procedimentos de exsangüíneotransusão e aplicação de imunoglobulina inespecífica.
4. Verificar o número de transfusões de concentrado de hemácias após a alta hospitalar
5. Verificar a incidência de Kernicterus e surdez no seguimento ambulatorial

Capítulo 4 - Quadro teórico:

4.1 Nomenclatura:

A Doença Hemolítica Perinatal tem provavelmente sua primeira descrição em 1609 pela parteira LOYSE BOURGEOIS na França, ao descrever um parto gemelar cuja mãe deu a luz a uma menina hidrópica que morreu em poucas horas após o nascimento e de seu irmão que nasceu vivo, mas tornou-se intensamente amarelo e faleceu após alguns dias. Desde então, outras manifestações clínicas foram descritas e uma farta nomenclatura surge como Icterus gravis neonatorum (BLOOMFIELD, 1901); Erithroblastosis (RAUTMAN, 1912); Anemia do recém-nascido (ECKLIN, 1919); Kernicterus (SCHMORL, 1904) entre outras. Em 1932, DIAMOND, BLACKFAM e BATTY unificaram todos estes quadros em uma única entidade que denominaram de Erythroblastosis foetalis. SMITH posteriormente a denominou Doença Hemolítica do feto e recém-nascido (ROUX & ROSALES , 2000). Em face da abrangência dos conhecimentos sobre ela o termo mais usado no momento é Doença Hemolítica Perinatal.

4.2 Grupos sanguíneos

A ligação entre eritroblastose fetal e a incompatibilidade Rh começa com a publicação em 1939 de LEVINE & STETSON que descreveram uma reação pós transfusional em uma mulher após o parto de um recém-nascido hidrópico. Ela apresentou hemorragia, e foi 3 vezes transfundida com sangue de seu esposo. LEVINE demonstrou que a paciente tinha um anticorpo que aglutinava

as células de seu esposo e aventou a hipótese que ela tinha se sensibilizado contra um antígeno fetal herdado pelo pai.

Em 1940, LANDSTEINER e WIENER determinaram o antígeno responsável e realizaram experimentos, onde evidenciaram que o soro procedente de coelhos previamente imunizados com células de macacos *rhesus* continha um anticorpo que aglutinava 85% das hemácias de seres humanos caucasianos. Esses sujeitos foram chamados de *rhesus* positivo (Rh positivo). Os 15% restantes apresentaram células que não se aglutinavam com este soro e foram chamados de *rhesus* negativo (Rh negativo). LEVINE et al em 1941, usando soro anti-Rh de LANDSTEINER e WIENER, determinaram que a paciente referida em 1939 fosse Rh negativa e que tinham um anticorpo anti-Rh que aglutinavam as hemácias de seu esposo e filho, demonstrando a etiologia da enfermidade.

Em 1945, COOMB, RACE e MOURANT na necessidade de demonstrar a existência de anticorpos anti-Rh em todos os casos clínicos da doença, descreveram uma prova de laboratório que permitia a verificação da sensibilização das hemácias por um anticorpo (prova direta), como também demonstraram anticorpos no soro (prova indireta) de gestantes de filhos com DHPN. Essas provas obtidas de um soro antiglobulina humana, passaram a ser reconhecida como Prova de Coombs.

4.3 Terapêutica:

Em 1940, DIAMOND et al, rapidamente, desenvolveram técnicas para identificar e quantificar o fator Rh no soro das mães e de seus filhos afetados. Eles acreditavam que esses anticorpos causavam uma anemia severa nos

recém-nascidos e que eles não tinham melhora importante do quadro com a transfusão de sangue Rh – positivos. Em 1941, depois de descoberto o fator Rh, Levine sugere o uso de sangue Rh negativo para transfusão destes recém-nascidos. A redução da alta taxa de mortalidade destes recém-nascidos foi, porém modesta.

Em 1944, WIENER começou a discussão que se o sangue do recém-nascido afetado pudesse ser trocado, muitos destes anticorpos seriam removidos, este procedimento foi chamado de transfusão de troca ou Exsangüíneotransfusão.

A exsangüíneotransfusão era inicialmente realizada por uma técnica difícil, através da retirada de sangue através do seio sagital. O próprio Diamond sentiu-se “atraído” pela grande veia umbilical e através de cateteres plásticos que estavam sendo testados por neurocirurgiões do Children’s Hospitals puderam transformá-la em uma técnica mais segura. Em, somente, 15 meses ele foi capaz de publicar uma dramática redução na taxa de mortalidade em recém-nascidos severamente afetados.

Foi, porém em 1954 que CHOWN ao examinar o sangue de uma mãe que deu a luz a um feto extremamente anêmico, encontrou nela hemácias fetais abundantes. Dessa maneira postulou que as mulheres eram sensibilizadas por hemorragia feto-materna e a associação então foi feita entre as hemácias fetais e estimulação dos anticorpos maternos. A hemorragia feto-materna também foi demonstrada ocorrer próximo ao parto. Uma prova simples proposta por KLEIHAUER, BRAUN e BETEKE em 1957 foi baseada na diferença entre hemoglobina fetal e do adulto, em relação a eluição ácida,

permitiu comprovar-se a presença de hemácias fetais na circulação materna, durante a gestação e após o parto.

Um problema final permanecia: o que fazer com as mortes intra-uterinas? Muitos lactentes que tinham hidropisia fetal eram natimortos ou morriam logo após o parto (PHILIP, 2003). Por causa de 50% das mortes fetais por hidropisia ocorriam entre 32-34 semanas de gestação a indução do parto até 35 semanas, realizando em seguida a exsanguíneotransfusão poderia ser um procedimento que salvaria muito desses lactentes afetados (CHOWN & BOWMAN , 1958; PHILIP, 2003). Apesar do estabelecimento de critérios para interrupção precoce do parto nesta época, para prevenir mortes fetais o benefício foi pequeno.

Em 1965, LILEY mostrava um valor prognóstico da espectrometria do líquido amniótico para identificar os pacientes que tinham riscos de morrer intra-útero. LILEY também foi o primeiro a introduzir o conceito de transfusão intra-útero. Enquanto trabalhava na Nova Zelândia, ele observou que a infusão de concentrado de hemácias introduzidas na cavidade peritoneal de crianças africanas com Anemia Falciforme pareciam migrar para dentro do espaço vascular e corrigir a anemia. LILEY postulou então que a infusão de concentrado de hemácias intra peritoneal também poderia ser usada para transfundir fetos extremamente anêmicos.

Como a ultra-sonografia ainda não era viável, nesta época, esse procedimento era guiado por radiografias e fluoroscopia. Somente, em 1975 que a ultra-sonografia foi usada em conjunção com a TIU. O próximo avanço, nesta técnica, foi em 1981, quando a transfusão intra-útero foi feita através da inserção de agulha diretamente no vaso fetal. Atualmente, a transfusão intra-

útero usa a veia umbilical ou a porção intra-hepática da veia umbilical como padrão. A infusão de concentrado de hemácias no feto é, hoje em dia, uma das técnicas de mais sucesso para terapia intra-útero e não há dúvidas que esta técnica tem contribuído para sobrevivência de fetos extremamente anêmicos.

4.4 Profilaxia (Imunoglobulina anti-D)

O final desta história foi a demonstração por FREDERICK, GORMAN E POLLACK, em 1964, que o tratamento pós-parto de mulheres Rh negativas com imunoglobulina anti-Rh poderia prevenir a sensibilização inicial e virtualmente todos os casos de Eritroblastose fetal Rh. No Brasil, em 1972, REZENDE & COLOWSKY publicam 60 casos de puérperas que receberam imunoprofilaxia Rh(D) na 33ª enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. É o primeiro relato nacional de uso da profilaxia anti-Rh (D) no Brasil.

4.5 Pesquisas Recentes

4.5.1 Genotipagem antenatal de grupos sanguíneos fetais

Possível ao usar a técnica de PCR (Reação cadeia de polimerase) em células obtidas de espécimes de vilo coriônico, líquido amniótico ou células fetais circulantes na corrente sanguínea materna. Por ser um método de fácil execução, possibilita excluir os fetos que não desenvolveram DHPN por serem Rh negativos, evitando que os mesmos sofram procedimentos mais invasivos. (URBANIAK, 2000)

4.5.2 Medida do Pico de velocidade Sistólica na Dopplervelocimetria da Artéria Cerebral Média

O progresso no desenvolvimento da propedêutica obstétrica tem propiciado o surgimento de técnicas não invasivas para avaliação das condições fetais. Em 2000, MARI et al propõem em seu estudo a determinação do fluxo da artéria cerebral média para o diagnóstico de anemia fetal. Este método vem substituir a espectrofotometria do líquido amniótico que até então seria o procedimento de escolha para avaliar necessidade ou não de cordocentese. Já existem trabalhos nacionais que confirmam estes resultados (TAVEIRA et al, 2004).

4.5.3 Uso de Imunoglobulina Humana Inespecífica

A Imunoglobulina humana intravenosa tem sido proposta como um agente imunomodulador na terapêutica da doença hemolítica do recém-nascido. Por este motivo têm sido aplicados em mulheres grávidas, fetos intra-útero (administrada intravascular) e recém-nascido. Em metanálise realizada pela Cochrane Library para o seu uso em recém-nascidos os autores concluem que os resultados mostram uma significativa redução na necessidade de exsangüíneotransfusão nos pacientes tratados com imunoglobulina, mas a aplicabilidade dos resultados é limitada visto que nenhum dos ensaios clínicos foi de qualidade adequada. (ALCOCK, 2002). Em 2004 a AAP publica um guidelines para o manejo de recém-nascidos com hiperbilirrubinemia neonatal associada ou não a fatores de risco (como a hemólise). A imunoglobulina humana inespecífica é indicada em todos os recém-nascidos com DHPN causada por aloimunização materna independente do anticorpo envolvido

Capítulo 5 – Metodologia

5.1 Local de estudo

O estudo foi realizado no Instituto Fernandes Figueira Unidade Materno-Infantil da Fundação Osvaldo Cruz, e é a referência estadual para pacientes Rh(D) negativa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres Humanos deste Hospital com o protocolo número **0067.0.008.000-05** e autorizado pelo Departamento de Neonatologia.

5.2 População e desenho do estudo

Foi estudada uma coorte de recém-nascidos, neste hospital, acometidos por Doença Hemolítica Perinatal, filhos de gestantes Aloimunizadas Rh no período de 10 anos (janeiro de 1995 a dezembro de 2004).

5.3 Coleta de dados

Para evitar perdas e aumentar a consistência dos dados utilizamos dados coletados através de 3 bancos:

- Prontuários dos recém-nascidos e suas mães
- Sistema de bancos de dados do Serviço de Neonatologia
- Sistema de registro do Banco de sangue

5.4 Critérios de inclusão:

Foram incluídos todos os recém-nascidos com Doença Hemolítica pelo fator Rh, nascidos no Instituto Fernandes Figueira no período de estudo, independente da idade gestacional.

5.5 Critérios de exclusão:

Foram considerados excluídos os pacientes cujos dados não foram coletados por não localização do prontuário. As características dos pacientes considerados perdidos foram obtidas, através do arquivo informatizado da neonatologia, e as informações sobre o período neonatal imediato foram descritas em anexo 2.

5.6 Variáveis de estudo

As seguintes variáveis foram coletadas:

5.6.1 Variáveis maternas:

- Grupo sanguíneo
- Coombs indireto
- Filhos anteriores acometidos
- Idade gestacional no início do pré-natal no IFF
- Transfusão intra-útero e data da última transfusão
- Patologias associadas

5.6.2 Variáveis do Período neonatal imediato

- Peso ao nascer em gramas
- Idade gestacional (pela DUM ou pela ultra-sonografia precoce e Ballard)
- Apgar e necessidade de reanimação na sala de parto
- Óbito
- Grupo sanguíneo e coombs direto
- Hematócrito e Bilirrubina do sangue do cordão
- Menor Hematócrito e maior bilirrubina e horas de vida destes valores

- Presença de hidropisia
- Realização ou não da Exsangüíneotransfusão
- Horas de vida da 1ª exsangüíneotransfusão
- Indicação da exsangüíneotransfusão
- Número de exsangüíneotransfusões realizadas
- Aplicação ou não da Imunoglobulina Humana Inespecífica
- Horas de vida da 1ª dose
- Número de doses
- Realização ou não de fototerapia
- Nível de bilirrubina que foi indicada a exsangüíneotransfusão
- Tempo de fototerapia em horas
- O tipo e o número de fototerapias utilizadas
- Tipo de assistência ventilatória
- Tempo de internação

5.6.3 Ambulatório de Follow-up de Anemia (período de 1 ano)

- Número de consultas e absentismo
- Incidência de Colestase
- Tempo em dias para negatização do Coombs direto ou indireto
- Tempo em dias para recuperação do hematócrito $\geq 34\%$ (htc)
- Número de transfusões
- Dados antropométricos
- Seqüelas relacionadas à hiperbilirrubinemia (surdez através da realização do Potencial evocado auditivo e kernicterus)

5.7 Análise estatística

Os dados foram colocados em planilha (anexo 1) e analisados pelo programa EPI 6.0.3 do CDC de Atlanta. Foram usados para análise ANOVA para variáveis contínuas com distribuição normal e testes não paramétricos para outras variáveis. Usamos χ^2 (qui quadrado) para as variáveis categóricas.

5.8 Apresentação dos resultados

Os resultados foram abordados através de dois Artigos científicos que serão submetidos à publicação. São eles:

- Abordagem Terapêutica na Doença Hemolítica Perinatal em um Centro de referência
- Morbimortalidade da Exsangüíneotransfusão em Recém-Nascidos com Doença Hemolítica Perinatal

Capítulo 6- RESULTADO:

6.1 Abordagem Terapêutica na Doença Hemolítica Perinatal em um Centro de Referência.

Resumo:

Introdução: A Anemia Hemolítica por Aloimunização Rh é caracterizada pela hemólise de hemácias fetais (Rh positivas) resultantes da ação de anticorpos maternos anti-Rh na circulação fetal. No Brasil, a doença hemolítica perinatal ainda apresenta uma incidência alta conseqüente à não utilização da prevenção adequada.

Objetivos: avaliar as formas de apresentação da doença nas gestantes e nos recém-nascidos bem como as variações nas práticas terapêuticas ao longo dos anos e seu impacto no prognóstico.

Métodos: Estudamos uma coorte de 300 recém-nascidos com doença hemolítica perinatal pelo fator Rh internados no período de 10 anos. Avaliamos o perfil das gestantes, a especificidade dos anticorpos, a conduta obstétrica, o perfil dos recém-nascidos, as práticas terapêuticas usadas e o follow-up dos recém-nascidos.

Resultados: O início do pré-natal em nossa unidade foi tardio sendo que 47% das pacientes estavam no terceiro trimestre de gestação. Um total de 32% de pacientes foram submetidas à transfusão intra-útero e em média a última transfusão foi realizada $17,9 \pm 15$ dias antes do parto (mediana 16). A incidência de hidropisia foi de 7,7%. O peso médio dos recém-nascidos foi de 2700 ± 620 e idade gestacional $36,8 \pm 2,6$ semanas. A incidência de óbitos neonatal foi 7,3%. Observamos que ao longo dos anos houve mudanças na abordagem terapêutica destes pacientes. De 1995 a 1999 a fototerapia foi utilizada por 103 pacientes (85%) e 80 recém-nascidos (66%) realizaram exsangüíneotransfusão. Nenhum paciente recebeu imunoglobulina humana inespecífica. Após este período houve uma queda para 63 pacientes (35,8%), submetidos a exsangüíneotransfusão, 84% dos pacientes fizeram fototerapia (n= 150) e 42%(74) pacientes receberam infusão de imunoglobulina humana Inespecífica. Apesar das mudanças de práticas não houve mudanças no

prognóstico durante a internação e no período após a alta exceto que o pico de bilirrubina total máxima foi mais tardio após o ano 2000.

Conclusão:

A abordagem obstétrica tardia pode dificultar a abordagem intra-uterina e piorar o desfecho neonatal. A introdução de novas práticas como a fototerapia de alta intensidade e o uso imunoglobulina humana inespecífica diminuíram pela metade a necessidade de exsangüíneotransfusão.

Palavras chaves: Doença hemolítica perinatal, aloimunização Rh, recém-nascidos, hiperbilirrubinemia neonatal e exsangüíneotransfusão.

Therapeutic approach in the Perinatal Hemolytic Disease (Experience in the Reference Center)

ABSTRACT

Introduction: Hemolytic disease of the newborn secondary to Rh alloimmunization is characterized by the hemolysis of fetal red blood cells (positive Rh) due to maternal antibodies action in the fetal circulation. In Brazil, appropriate prevention is not always done therefore the incidence of Rh hemolytic disease of the newborn is still high.

Objective: Evaluate the forms of presentation of Rh disease in pregnant women and their newborn as well as the variations in the therapeutic practices along the years and its impact in the newborn's prognostic.

Methods: We studied a cohort of 300 patients in the period of 10 years. The pregnant women's and newborns characteristics, as well as the specificity of antibodies, the obstetric practices, the prenatal and neonatal care and the newborn's follow-up were evaluated.

Results: The beginning of the prenatal in our unit was late and 47% of the patients were in the third quarter of gestation. We had a total of 32% of patients submitted to the intra-uterus transfusion and the last transfusion was made $17,9 \pm 15$ days before the childbirth (median= 16). The incidence of hydrops fetalis was 7,7%. The average birth weight of the infants was of 2763 ± 620 g and gestational age $36,8 \pm 2,6$ weeks. The incidence of deaths in the neonatal period was 7,3%. We observed that during the period of study, new therapeutic approaches were introduced. From 1995 to 1999 phototherapy was used in 103 (85%) of the patients and 80 (66%) patients underwent exchange transfusion. No patient received immunoglobulin (IVIG) in these years. After this period the incidence of exchange transfusion dropped to 35,8%, the percentage of those who used phototherapy was stable, and 42% of patients received infusion of IVIG. The peak of maximum total serum bilirubin concentrations was later after the year 2000. In spite of the practices changes, there were no changes in newborns prognosis.

Conclusion:

The late obstetric approach can damage the intra-uterine approach and get worse the neonatal prognostic. The introduction of new practices as the high intensity phototherapy of and the use of intravenous immunoglobulin decreased for the half the number of patients underwent exchange transfusion.

Key words: Hemolytic Disease, reshus alloimmunization, newborn, neonatal hyperbilirubinemia, exchange transfusion.

Introdução:

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) é uma afecção causada pela passagem, através da placenta, de anticorpos maternos específicos da classe IgG para o antígeno, de origem paterna, presente nas hemácias fetais encurtando seu tempo de vida por hemólise. A doença hemolítica pelo sistema Rh (Cc, Ee, Dd) é o protótipo da Aloimunização materna e doença hemolítica fetal e se não tratada pode resultar em Kernicterus e hidropisia em 25% dos casos ^{1 2}. O uso adequado da Imunoglobulina Humana Específica previne o processo de sensibilização, e quando administrada corretamente, pode tornar o risco de sensibilização, quase nulo. ³ A profilaxia mudou em países desenvolvidos, o número de óbitos por doença hemolítico Rh de 18,4 para 1,3 por 100.000 nascidos vivos. ⁴ Infelizmente no Brasil, a prevalência da aloimunização Rh ainda é alta, o que é confirmado pela alta prevalência de anti-D em doadores brasileiros refletindo provavelmente a falha na profilaxia anti-D. ⁵ Em relação a abordagem pós parto destes recém-nascidos observamos que há uma grande variação de práticas entre os serviços pelos relatos na literatura. O objetivo deste trabalho é avaliar as formas de apresentação da doença nas gestantes e nos seus filhos, nascidos no Instituto Fernandes Figueira, que é o centro de referencia estadual para acompanhamento e tratamento da Doença hemolítica Perinatal, e discutir as variações nas práticas terapêuticas ao longo dos anos e seu impacto no prognóstico dos recém-nascidos

Metodologia

Foi estudada uma *coorte* de recém-nascidos Rh positivos, filhos de gestantes aloimunizadas Rh negativas, nascidos no Instituto Fernandes Figueira no período de 10 anos (janeiro de 1995 a dezembro de 2004). Os dados foram coletados usando 3 fontes: os prontuários dos recém-nascidos e suas mães, o banco de dados computadorizado do Departamento de Neonatologia e os registros do serviço de hemoterapia . A coleta dos dados foi realizada por um único pesquisador (CAMS) para garantir confiabilidade e consistência dos mesmos.

Definimos como pacientes aloimunizada todas as gestantes Rh negativas que possuíam algum tipo de anticorpo contra o sistema Rh, independente da especificidade do anticorpo e da causa da aloimunização.

Foram analisadas as seguintes variáveis maternas: idade gestacional na admissão no pré-natal, especificidade do anticorpo, uso da transfusão intra-uterina, data da última transfusão antes do parto (dias), tipo de parto e outras intercorrências na gravidez.

Os dados dos recém-nascidos foram colhidos do nascimento até a alta e no ambulatório de seguimento até 1 ano de idade.

As seguintes variáveis foram colhidas do recém-nascido: peso em gramas, idade gestacional em semanas, necessidade de fototerapia, tipo de fototerapia, necessidade de exsangüíneotransfusão, indicação de exsangüíneotransfusão, tempo de vida na primeira exsangüíneotransfusão (horas), numero de exsangüíneotranfusões, nível máximo de bilirrubina total,

uso ou não de imunoglobulina humana inespecífica, óbito ou alta. Consideramos nível crítico de hiperbilirrubinemia valores ≥ 20 mg/ dl.⁶

As principais variáveis estudadas no ambulatório de seguimento foram: necessidade de transfusão com concentrado de hemácias, tempo de vida para negatificação do Coombs direto ou indireto, tempo de vida para recuperação do hematócrito acima de 34%, incidência de surdez (diagnosticada através do BERA) e incidência de kernicterus.

A análise estatística foi realizada no Epi-info 6.0.3 do CDC de Atlanta utilizando Anova para variáveis contínuas com distribuição normal e testes não paramétricos para outras variáveis. O teste de χ^2 (qui quadrado) foi utilizado para as variáveis categóricas.

Resultados:

No período estudado, foram internados 332 recém-nascidos com doença hemolítica pelo fator Rh. Trinta e dois pacientes foram excluídos, 10 por não terem nascido na unidade e 22 por informações incompletas. A amostra final foi constituída de 300 recém-nascidos.

1- Características maternas.

A admissão das gestantes ao Pré-natal do Instituto Fernandes Figueira foi tardia, sendo que 47,4% das pacientes já se encontravam no terceiro trimestre de gestação. A maior parte das pacientes Aloimunizadas Rh negativas (92,7 %) possuía apenas um tipo de anticorpo (anti-D). Outras pacientes apresentaram anti C e anti D (5.3%), anti D e anti E (1,3%), e algumas, três anticorpos anti D, anti C e anti E (0.4%). Noventa e seis pacientes (32%) receberam transfusões

intra-útero (TIU). A mediana de transfusões intra-útero foi 3, sendo que uma paciente fez 14 transfusões intra-útero no ano 2000. Não observamos correlação entre a gravidade do feto (óbito ou hidropisia) com a especificidade ou titulagens dos anticorpos anti-Rh (D,C ou E). A última transfusão intra-útero realizada foi em média $17,9 \pm 15$ dias antes do parto (mediana 16). As gestações foram interrompidas em média às $36 \pm 2,6$ semanas de idade gestacional.

2- Características dos recém-nascidos.

O peso de nascimento e a idade gestacional foram em média de 2700 ± 620 g e $36,8 \pm 2,6$ semanas respectivamente. Hidropisia esteve presente em 23 recém-nascidos (7,7%) e 22 recém-nascidos foram a óbito no período neonatal (7,3%).

Os recém-nascidos em sua maioria nasceram bem com índice de Apgar no 5º minuto igual ou maior que sete (270 pacientes). Observamos que 27 pacientes alcançaram níveis de bilirrubina considerados críticos para o desenvolvimento da encefalopatia bilirrubínica, (hiperbilirrubinemia grave com valores igual ou maior que 20 mg/dl) apesar da abordagem terapêutica instituída.

3- Descrição das praticas terapêuticas utilizadas na abordagem da DHPN

Várias foram às práticas usadas no manuseio da DHPN e incluem: fototerapia, exsangüíneotransfusão, imunoglobulina inespecífica ou associação entre estas. Ao longo dos anos a eficácia da fototerapia melhorou com a

introdução de fototerapias de alta intensidade. Verificamos que 85 % dos pacientes usaram fototerapia. A idade em horas no início da fototerapia foi em média $12,6 \text{ h} \pm 17,4$ (mediana = 6) e o tempo variou entre $5,6 \pm 2,7$ dias (mediana = 5).

A exsangüíneotransfusão foi realizada em 143 (47,7%) pacientes. A média em horas de vida, da realização da 1ª exsangüíneotransfusão foi de 12,5 horas $\pm 13,96$ (mediana =8). As indicações de Exsangüíneotransfusão foram: velocidade de aumento da bilirrubina maior que 0,5 mg/dl/hora em 57,4%, níveis de bilirrubina (acima de 4 mg/dl no cordão umbilical ou acima de 20 mg/dl no sangue periférico) em 19,9% , níveis de hematócrito do cordão menor que 30% em 11,8%, ou pela gravidade do paciente intra-útero (se recebeu transfusões intra-útero) em 11% dos pacientes estudados. Noventa e três pacientes necessitaram de mais de uma exsangüíneotransfusão (sendo que 40 fizeram 2, 7 pacientes fizeram 3 , 2 pacientes 4 e 1 paciente fez 5).

A imunoglobulina humana inespecífica foi utilizada em 74 pacientes. A 1ª dose de imunoglobulina foi em torno de 19,49 horas $\pm 18,96$ de vida (mediana = 14). A dose (500 a 750 mg/kg) e critério de indicação variaram entre os pacientes demonstrando diferenças nas condutas terapêuticas entre os médicos. A infusão da medicação foi por via endovenosa em 2 a 4 horas.

4- Variações nas práticas terapêuticas

Após o ano 2000 observamos uma redução significativa do número de Exsangüíneotransfusões realizada, provavelmente conseqüente às novas práticas terapêuticas utilizadas (novas fototerapias e uso da imunoglobulina inespecífica). Como novas práticas terapêuticas foram introduzidas ao longo

dos anos optamos por separar a análise em 2 períodos, 1995-1999 e 2000-2004. Tabela 1 e 2.

Observamos que 27 recém-nascidos (9%) apresentaram hiperbilirrubinemia grave sendo que em 22 pacientes destes pacientes (81,4%) foi necessária a realização de exsangüíneotransfusão. Estes pacientes eram mais graves, apresentaram significativamente mais hidropisia e receberam, após a alta, um maior número de concentrado de hemácias. Tabela 3

Tabela 1 Abordagem terapêutica utilizada no serviço em 2 períodos

Terapia utilizada	Frequência por ano	
	1995-1999 n = 121	2000-2004 n= 179
Transfusão intra-útero	41 (33,9%)	57 (31,4%)
Exsangüíneotransfusão	80 (66%)	63 (35,2%) *
Fototerapia	103 (85,0%)	152 (84,9%)
Fototerapia (Biliberço)	2 (1,6%)	73 (40,8%) *
Imunoglobulina Humana	0	74 (41,3%) *
Concentrado de hemácias após a alta	30(24,7%)	37 (20,7%)

- $p < 0,01$

Tabela 2 Aspectos clínicos e laboratoriais durante a internação e no Follow-up

	1995-1999 n= 121		2000-2004 n= 179	
	Média± DP	mediana	Média± DP	mediana
Nível de Bilirrubina total máxima (mg/dl)	13,1 ± 6,2	13	13,1±5,0	13
Pico de bilirrubina total Máxima (horas de vida) *	65,9±38,9	68	86,9±54,9	72
Início da fototerapia (horas de vida)	12,6±17,4	6	11,6±17,4	6
Tempo de fototerapia (dias) *	5,03±2,52	4	6,02±2,84	6
Tempo de internação (dias)	9,9± 9,6	7	10.4±11,3	8
Tempo para negativar o coombs direto ou indireto (dias)	75,2±5.0	68	66,2±29,3	64
Tempo para recuperação do hematócrito ≥ 34%(dias) *	122.8 ±41,1	120	111.1±39,0	105

*** p< 0,05 usando teste não paramétrico Kruskal Wallis**

Tabela 3: Abordagem terapêutica entre os pacientes com hiperbilirrubinemia grave e não grave

	BT máx ≥ 20 mg% N= 27	BT máx <20 mg% N= 273
Peso (gramas)	2789 ± 673	2750 ± 615
Idade gestacional (semanas)	35,3 ± 3,8	36,4 ± 2,6
Hidropisia	8 (29,6%)	15 (5,5%)*
Óbito	3 (11%)	19 (7%)
Transfusão intra-útero	13 (48%)	83 (30,4%)
Exsangüíneotransfusão	22 (81,4%)	121(44,3%)*
Necessidade de mais de uma EXSG	19 (70,4%)	31(11,3%)*
Fototerapia	26 (96,3%)	229 (83,4%)
Fototerapia (Biliberberço)	8 (29,6%)	67 (24,5%)
Imunoglobulina Humana	5 (18,5%)	69 (25,3%)
Concentrado de hemácias após a alta	14 (51,8%)	53 (19,4%)*
Encefalopatia Bilirrubínica	2 (7,4%)	1 (0,36%)*
Surdez*	3(11,1%)	2 (0,73%)*

* valor de p < 0,01

5- Follow-up dos pacientes com DHPN pelo fator Rh

Foram acompanhados no ambulatório de seguimento 278 bebês, visto que 22 não compareceram a consulta agendada ou tiveram menos que 2 consultas. Dos recém-nascidos acompanhados, 205 compareceram ate o final

do primeiro ano de vida. Observamos que 67 (42%) necessitaram de transfusão com concentrado de hemácias após a alta (tabela 1). Os pacientes que fizeram TIU necessitaram de significativamente mais concentrado de hemácias no ambulatório ($p < 0,01$). A incidência de surdez foi de 1,3 % e a incidência de kernicterus de 1 % considerando o grupo como um todo. Considerando os pacientes com hiperbilirrubinemia grave a incidência foi 11,1% e 7,4% respectivamente.

Discussão.

Avanços no diagnóstico e tratamento da DHPN em nossa Unidade vêm mudando o perfil clínico desta doença, mas não sua gravidade. A Doença Hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade Rh pode ser a origem de vários problemas clínicos no período perinatal e no período após alta, além de ser uma doença de altos custos e com riscos de seqüelas futuras.

A abordagem da Aloimunização materna deve ser iniciada o mais precoce possível visto que já se detecta anticorpos anti-Rh na circulação fetal tão precoce quanto 6-10 semanas de gestação.⁷ Pelo menos 12,5% das gestantes aloimunizadas podem ter fetos tão severamente afetados que irão torna-se hidróticos antes de 34 semanas de gestação.³ Observamos, que cerca da metade das gestantes chegam no último trimestre da gravidez ao pré-natal da instituição, o que pode retardar a abordagem correta obstétrica piorando o prognóstico.

A gravidez vem sendo interrompida ao redor de 36 semanas de idade gestacional de acordo com as recomendações da literatura, na tentativa de evitar passagem excessiva de anticorpos para o bebê sem os riscos da

prematuridade, mas sabe-se que isto não é o suficiente para aqueles pacientes que desenvolveram hidropisia antes de 34 semanas de gestação.^{2 8}

Em relação à abordagem neonatal observamos uma mudança das práticas ao longo dos anos. Com a introdução de fototerapias de alta intensidade e o uso da imunoglobulina humana inespecífica foi observado uma redução significativa na realização de exsangüíneotransfusões. Esta queda não foi seguida por aumento na incidência de anemia que requisitassem de transfusões de concentrados de hemácias e nem por mudanças importantes na evolução clínica durante a internação, diferente do descrito em literatura.^{9 10 11}

12 13 14 15 16

Os pacientes que recebem várias transfusões intra-útero fazem menos hiperbilirrubinemia ao nascimento e mais concentrado de hemácias após a alta.^{17 18 19} Em nosso estudo evidenciamos um aumento no número de transfusões de concentrado de hemácias nos pacientes que realizaram transfusões intra-útero.

A introdução da imunoglobulina humana inespecífica associada ao uso da fototerapia de alta intensidade parece ter sido benéfica já que evidenciamos uma redução drástica na indicação da exsangüíneotransfusão, apesar das características clínicas relacionadas a gravidade terem sido semelhantes. O uso da Imunoglobulina inespecífica não foi uniforme em relação a dose e critérios de indicação no serviço, demonstrando diferenças de práticas e a necessidade de introdução de protocolos. Apesar da Academia Americana de Pediatria ter um protocolo definido desde 2004 para o manejo de recém-nascidos com hiperbilirrubinemia neonatal associada ou não a fatores de risco

(como a hemólise), em geral a aderência dos profissionais de saúde a este protocolo não é uniforme.^{16 20}

A intervenção tardia em alguns pacientes no período pré-natal também pode ter sido responsável pelo grande número de hidróticos e de óbitos no período neonatal. Apesar da vigilância e de vários procedimentos realizados, ainda assim houve o aparecimento de casos de kernicterus e surdez.

O fato é que no Brasil não existem políticas públicas direcionadas a diminuição da doença hemolítica perinatal e suas conseqüências, e a incidência desta afecção continua a ser alta. O tratamento convencional inclui a fototerapia e a exsangüíneotransfusão. Os benefícios da exsangüíneotransfusão na doença hemolítica Rh estão bem estabelecidos, porém os seus riscos permanecem altos sendo que as taxas de mortalidade relacionadas ao procedimento giram em torno de 2 % e os de morbidade graves (trombocitopenia, trombose de veia porta, enterocolite necrosante, distúrbios metabólicos e infecção) de 12% ou mais.^{21 22 23} O procedimento exige a presença do sangue compatível, rh negativo e com menos de 7 dias de coleta, equipe treinada no procedimento e infra-estrutura de UTI neonatal dificultando o acesso justamente dos recém-nascidos cujas mães não receberam a profilaxia

Referência bibliográfica:

1. Ministério da Saúde. Manual técnico gestação de alto risco. 3ª Ed. Brasília. Área Técnica da Saúde da Mulher, Secretaria de Políticas Públicas de Saúde, Ministério da Saúde, 2000.
2. Bowman J. The management of Hemolytic Disease in the fetus and Newborn. *Seminars in Perinatology* 1997; 21,(1): 39-44.
3. Vicente L, Pinto G, Serrano F, Soares C, Alegria NA. Profilaxia da Isoimunização Rh D: Uma proposta de protocolo. *ACTA Médica Portuguesa* 2003; 16: 255-260.
4. Urbaniak SJ, Greiss MA. Rh D hemolytic disease of the fetus and newborn. *Blood Reviews* 2000; 14: 44 -61.
5. Amorim L. Anti-D prevalence in Brazilian blood donors. *Transfusion* 1999; 10s: 46s-47s.
6. Bhutani VK, Donn SM., Johnson LH. Risk Management of Severe Neonatal Hyperbilirubinemia to Prevent Kernicterus. *Clin Perinatol* 2005; 32:125-139.
7. Mollison PL.; Engelfriet CP; Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine* 10th ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1997.
8. Philip A.G.S. The Rise and Fall of Exchange Transfusion. *Neoreviews*; 2003; 4:169-174.
9. Rubo J. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirrubinaemia caused by RH hemolytic disease. *J Pediatr* 1992; 121:93-97.
10. Voto L. Neonatal administration of high dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1995; 23:443-451.
11. Ovali F., Samanci N, Dagoglu T. Management of Late Anemia in Rhesus Hemolytic Disease: Use of Recombinant Human Erythropoetin (A pilot study). *Pediatrics in Research* 1996; 39(5): 831-834.
12. Aplay F. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999:216-219.
13. Silvia L. Postnatal use of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease treatment. *J Perinatal Med* 2001; 29 (Suppl 1): 683.

14. Gottstein R, Cooke R W. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: F6-F10.
15. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
16. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline. *Pediatrics* 2004; 114(1): 297-315.
17. Stockman JA, Alarcon PA. Overview of the state of the art of Rh disease: History, Current clinical management, and recent progress. *Journal of pediatric hematology/Oncology* 2001; 23(6): 385-393.
18. Millard DD, Gidding SS, Socol ML, MacGregor SN, Dooley SL, Ney JA et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *Journal of Pediatrics* 1990; 117:447-454.
19. Scaradavou A, Inglis S et al. Suppression of erythropoiesis by intrauterine transfusions in hemolytic disease of the newborn: Use of erythropoietin to treat the late anemia. *Journal Pediatrics* 1993; 123:279-284.
20. Hansen TWR. Guidelines for treatment of neonatal jaundice. Is there a place for evidence-based medicine? *Acta Paediatr* 2001; 90: 239-241.
21. Stanley IP, Chung M and col. An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114 (1); e130-1153.
22. Jackson J.C. Adverse events associated with exchange transfusion in health and ill newborns. *Pediatrics* 1997; 99 –E7.
23. Patra K, Storfer A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J. Pediatrics* 2004; 144:626-31.

6.2 Morbimortalidade da Exsangüíneotransfusão em Recém-Nascidos com Doença Hemolítica Perinatal.

Resumo

Introdução: A exsangüíneotransfusão foi a primeira terapia de escolha na abordagem da hiperbilirrubinemia grave secundária a Doença hemolítica perinatal. Junto com a profilaxia pela imunoglobulina humana específica e o uso de fototerapia contribuíram para a redução de natimortalidade. Entretanto esta prática não é insenta de riscos. O objetivo deste trabalho foi analisar os eventos adversos dos procedimentos de exsangüíneotransfusão realizados em nossa unidade e correlacioná-los com a idade gestacional e gravidade do quadro clínico do paciente antes do procedimento.

Material e métodos: Estudamos uma coorte de 300 recém-nascidos com doença hemolítica perinatal nascidos no Instituto Fernandes Figueira no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2004. Um total de 143 recém-nascidos foi submetido a 207 procedimentos. Os pacientes foram separados em grupos e considerados sadios ou doentes de acordo com o quadro clínico antes da exsangüíneotransfusão.

Resultados: Os pacientes foram separados em grupos de acordo com a gravidade do quadro clínico antes do procedimento, para melhor interpretação dos eventos adversos. A principal indicação da exsangüíneotransfusão nestes pacientes foi a velocidade de hemólise (57%), encontramos em nossa análise 61% de eventos adversos e 0,7 % de mortalidade relacionado ao número de pacientes que realizaram exsangüíneotransfusão. Os eventos adversos, em sua maioria, foram assintomáticos (plaquetopenia e hipocalcemia) e não trouxeram seqüelas tardias para esses pacientes. Os pacientes que foram considerados doentes antes do procedimento apresentaram um índice maior de eventos adversos graves principalmente distúrbios cardiológicos e plaquetopenia associadas a sangramento. Não foi encontrado, porém diferença em relação a mortalidade.

Conclusões: Apesar da exsangüíneotransfusão ser ainda o procedimento de escolha para os casos de hiperbilirrubinemia grave, a incidência de eventos adversos a ela relacionada são altos, principalmente se a condição clínica do

paciente for instável antes do procedimento. Por este motivo outras modalidades terapêuticas como fototerapias de alta intensidade e imunoglobulina inespecífica devem ser consideradas, levando em consideração as condições clínicas do recém-nascido e o risco de desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica.

Palavras chaves: Exsangüíneotransfusão, recém-nascidos, doença hemolítica perinatal, hiperbilirrubinemia.

Morbimortality related to Exchange Transfusion in the Newborn with Hemolytic Disease secondary to Rhesus Alloimmunization

Abstract

Introduction: The exchange transfusion was the first choice therapy in the treatment of the serious neonatal hyperbilirubinemia secondary to Hemolytic Disease, together with the use of the anti-D prophylaxis and phototherapy they contributed to the reduction of newborn's mortality. However this practice has risks. The objective of this article was to analyze the adverse events of the exchange-transfusion procedures carried out in our unit and to correlate them with the gestational age and the severity of patient's clinical features before the procedure.

Material and methods: We studied a cohort of 300 newborn with Hemolytic disease secondary to Rhesus Alloimmunization who were born in the Instituto Fernandes Figueira between the period January of 1995 to December 2004. A total of 143 patients underwent 207 exchange transfusions. The patients were separated into groups and considered sick or healthy, before the exchange transfusion.

Results:. We found in our analysis 61% of adverse events and 0, 7% of mortality related to patient that underwent exchange transfusion. The main indication of the exchange transfusion in these patients was the increase of the bilirubin level per hour (57%). The adverse events were most of the time without symptoms and they didn't bring late sequels. The ill patients presented more serious adverse events (bradycardia or heart arrhythmias and thrombocytopenia associated to blood disturbances) than the healthy patients but there weren't statistical differences in relation to mortality,

Conclusions: The exchange transfusion is still the choice procedure for the cases of serious hiperbilirubinemia but the incidence of adverse events are high., mainly if the patient's clinical condition is unstable before the procedure. Therapeutic modalities as high intensity phototherapy and intravenous immunoglobulin should be considered.

Key words: Exchange transfusion, newborn, hemolytic disease, hyperbilirubinemia

Introdução

A exsangüíneotransfusão foi a primeira terapia de sucesso para tratamento da icterícia neonatal grave contribuindo para a redução da morbimortalidade dos recém-nascidos com doença hemolítica perinatal pelo fator Rh.^{1 2} A técnica da exsangüíneotransfusão foi introduzida há mais de 40 anos e apesar de ser considerada como um procedimento seguro, não é isento de riscos apresentando índices de mortalidade variando entre 0,53-3,3%.^{3 4 5 6 7 8 9}

Nos últimos anos a necessidade deste procedimento vem diminuindo, na medida em que outras práticas foram introduzidas na abordagem profilática e terapêutica da aloimunização Rh. A introdução da imunoglobulina específica anti-Rh(D), as transfusões intra-uterinas, a antecipação do parto, o advento das fototerapias de alta intensidade^{10 11} e mais recentemente o uso da imunoglobulina humana inespecífica, contribuíram consideravelmente para a diminuição da indicação da exsangüíneotransfusão.^{12 13 14 15 16}

Entretanto, apesar das novas praticas introduzidas diminuir a necessidade da exsangüíneotransfusão, ela ainda ocupa um papel de destaque na abordagem terapêutica dos casos graves de doença hemolítica perinatal e hiperbilirrubinemia. A exsangüíneotransfusão é a única modalidade terapêutica capaz de retirar os anticorpos anti Rh e as hemácias sensibilizadas, com rápida correção da anemia e diminuição da concentração sérica da bilirrubina. Sua indicação é precisa quando os níveis de bilirrubina se apresentam em valores considerados potencialmente danosos para o desenvolvimento da encefalopatia bilirrubínica.

O objetivo deste estudo é analisar os eventos adversos relacionados a exsangüíneotransfusão realizados em unidade de terapia intensiva neonatal correlacionando-os com o quadro clínico do recém-nascido antes do procedimento.

Metodologia

Analisada uma coorte de 300 recém-nascidos internados na unidade neonatal do Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, em um período de 10 anos com o diagnóstico de doença hemolítica perinatal por anticorpos anti-Rh. Destes pacientes, 143 realizaram exsangüíneotransfusão e foram selecionados para este estudo. Foram excluídos os pacientes com doença hemolítica por outras causas e paciente oriundo de outros hospitais.

Todos os procedimentos foram realizados dentro da UTI Neonatal da unidade pela equipe assistente. A veia umbilical foi usada como acesso preferencial para o procedimento. Em todos os casos foi usado sangue total reconstituído com menos de 7 dias da coleta armazenada em citrato-fosfato-dextrose.

Inicialmente seguindo os mesmos critérios usados por Jackson ⁷, os recém-nascidos foram classificados como sadios ou doentes. Todos os prontuários foram revisados e somente os recém-nascidos internados por hiperbilirrubinemia assintomática foram considerados sadios previamente à realização de exsangüíneotransfusão. Recém nascidos com DHPN pelo fator Rh apresentando qualquer outra condição médica foram considerados como doentes incluindo necessidade de oxigenioterapia, insuficiência cardíaca, anemia grave, asfixia e hidropisia.

Para a obtenção da informação sobre eventos adversos possivelmente relacionados ao procedimento da exsangüíneotransfusão usamos também os mesmos critérios usados por Jackson ⁷, apresentados na tabela 1. Para simplificar apresentação dos dados, e porque é difícil atribuir uma evento a um ou mais procedimento na mesma criança, as taxas de complicações foram calculadas pelo numero de crianças tratadas e não pelo numero de procedimentos realizados. Os recém-nascidos foram classificados, em relação aos eventos adversos que apresentavam, possibilitando o calculo das freqüências dos eventos mais comuns.

Tabela 1 Classificação dos eventos adversos segundo Jackson ⁷

1- Anormalidades laboratoriais assintomáticas
Alterações laboratoriais assintomáticas de sódio, potássio, cálcio e glicose durante ou imediatamente após a exsangüíneotransfusão e nível de plaqueta abaixo de 50000/ μ L após o procedimento que não necessitaram de tratamento.
2- Complicações assintomáticas tratadas
Pacientes assintomáticos com anormalidades que requeiram tratamento (administração de plaquetas, íons ou antibióticos).
3- Complicações graves transitórias
Pacientes com eventos adversos sintomáticos que necessitaram de tratamento, mas que se recuperaram rapidamente.
4- Complicações graves prolongadas
Pacientes com sintomatologia grave de eventos adversos cujos problemas foram resolvidos na evolução do paciente.
5- Óbito
Óbito relacionado a evento adverso do procedimento independente do intervalo após o procedimento.

Em relação às informações após a alta foram colhidas as seguintes variáveis no prontuário médico: incidência de colestase (recém-nascidos com icterícia prolongada, fezes acólicas e bilirrubina direta acima de 2,0) e anemia com repercussão clínica necessitando de transfusão concentrado de hemácias.

A análise estatística foi realizada usando o software EPI 6.0.3 do CDC de Atlanta. Usamos o teste exato de Fisher ou qui-quadrado para comparar proporções dos eventos adversos entre o grupo de doentes e sadios, e análise de variância e testes não paramétricos para comparar medias e medianas entre os grupos.

Resultados:

No período estudado foram internados na unidade neonatal, 300 pacientes que obedeciam ao critério de inclusão. Destes, 143 pacientes realizaram 207 procedimentos de exsangüíneotransfusão. O grupo de 53 pacientes considerados doentes foi submetido a 89 exsangüíneotransfusões e o grupo de 90 pacientes considerados sadios realizaram 118 procedimentos. Noventa e três pacientes fizeram apenas uma exsangüíneotransfusão, cinqüenta pacientes necessitaram de mais de uma exsangüíneotransfusão (sendo que 40 fizeram 2, 7 pacientes fizeram 3, 2 pacientes 4 e 1 paciente fez 5). A característica da população estudada de acordo com o quadro clínico está descrita na tabela 2.

Tabela 2 - Características da população estudada

	Todos os RN (n = 143)	Grupo sadio (n = 90)	Grupo doente (n = 53)
Idade gestacional (sem)	36,33 ± 2,5	36,3 ± 1,93	34,7 ± 3,05
Peso de nascimento (g)	2648 ± 623	2757 ± 574	2461 ± 574*
Apgar < 7 no 5º minuto de vida*	15 (10,5%)	0	15 (28,3%)*

Média ± desvio padrão

* p < 0,05

Em relação às condições clínicas anteriores ao procedimento, foram observadas as seguintes características:

- 69 pacientes necessitaram de transfusão intra-útero (31 pacientes do grupo considerado doente e 38 do grupo sadio),
- 13 pacientes (9%) eram hidróticos
- 53 (37%) necessitaram de oxigenioterapia antes do procedimento.

As indicações mais freqüentes para exsangüíneotransfusões foram: velocidade de aumento da bilirrubina acima de 0,5 mg/dl/hora (57,4 %), níveis de bilirrubina acima de 20 mg % em qualquer idade ou bilirrubina do sangue do cordão acima de 4 mg/dl (19,9%), níveis de hematócrito do cordão abaixo de 30 % (11,8%), pacientes graves que necessitaram de várias transfusões intra-útero (11%).

A tabela 3 descreve os eventos adversos encontrados provavelmente atribuídos a exsangüíneotransfusão e serão descritos separadamente a seguir.

Tabela 3 - Complicações provavelmente relacionadas a exsangüíneotransfusão

	Sadios (n= 90)		Doentes (n= 53)	
	n	%	n	%
Óbito	1	1 %	0	0%
Complicações graves prolongadas	5	5,6%	0	0
Complicações graves transitórias	3	3,3%	8	15% *
Complicações Assintomáticas tratada	0	0%	10	18,9% **
Anormalidades laboratoriais assintomáticas	37	41,1%	23	43,3%
Total	46	51%	41	77,2% *

- $p < 0,01$
- $p < 0,05$

Óbitos:

Em relação à incidência de óbitos no grupo estudado observamos um total de 4 óbitos ocorridos até 7 dias após o procedimento, mas somente um deles pode ser atribuído ao procedimento. Três pacientes que foram considerados doentes provavelmente morreram em decorrência das doenças previamente existentes (prematuridade, hipertensão pulmonar, asfixia e hidropisia). Veja descrição dos casos abaixo

Caso 1

A.C. L., 31 semanas, peso de nascimento 2370g, Apgar 1 e 2. Diagnósticos: hidropisia, prematuridade e doença de membrana hialina.

Caso 2

A. R. C., 30 semanas e 3 dias, peso de nascimento 2160g Apgar 5 e 8. Diagnósticos: hidropisia, prematuridade, doenças de membrana hialina e pneumotórax.

Caso 3

E. L. A., 30 semanas e 4 dias, peso de nascimento 1740, Apgar 1/6/7. Diagnóstico: hidropisia, prematuridade, doença de membrana hialina, asfixia e convulsão.

Caso 4

J.Q., 40 semanas e 3 dias, peso de nascimento 3030 g, apgar 9 e 9.0 procedimento foi indicado devido velocidade de aumento de bilirrubina por hora > 0,5 mg/dl. Óbito durante a exsangüíneotransfusão por arritmia cardíaca não reversível.

Complicações graves prolongadas

Consideramos complicações graves prolongadas os casos de sepsis comprovada pós exsangüíneotransfusão (n = 3), um caso de trombose venosa profunda e 1 caso de hemorragia intracraniana grau II, cuja ultra-sonografia era normal antes do procedimento. A resolução foi satisfatória pós-tratamento adequado em todos os casos.

Complicações graves transitórias

Consideramos para este grupo os recém-nascidos que apresentaram descompensação cardio-respiratória (n = 6), os que apresentaram plaquetopenia sintomática após o procedimento (n = 3) e 2 pacientes que apresentaram distúrbio de perfusão durante a exsangüíneotransfusão, mas hemocultura negativa.

Complicações Assintomáticas tratadas

Neste grupo foram incluídos 10 pacientes que necessitaram de transfusão de concentrado de plaquetas devido plaquetopenia. Estes pacientes foram transfundidos com concentrado de plaquetas apesar de assintomáticos porque se apresentavam doentes antes do procedimento.

Anormalidades laboratoriais assintomáticas

Observamos que 32 pacientes do grupo sadio e 21 do grupo doentes apresentaram valores de plaquetas abaixo de 50.000 após o procedimento e não necessitaram de tratamento porque permaneceram assintomáticos. Foram 7 os pacientes que apresentaram distúrbios hidroeletrólíticos: 4 foram por hipocalcemia (cálcio total < 8 ou cálcio ionizado menor que 3) , 2 por hipoglicemia (glicemia abaixo 40 mg/dl) 1 por hiponatremia (sódio abaixo de 130 mg/dl). Os valores laboratoriais dos íons e glicose eram normais antes do procedimento

Complicações tardias após a alta

Encontramos 14 pacientes (13 %) que desenvolveram colestase sendo 8 (15%) do grupo doente e 6 (6,7%) do grupo sadio. A incidência de colestase foi estatisticamente maior no grupo considerado doente na admissão do estudo. Em relação a incidência de anemia tardia, 47 pacientes (37.6%) necessitaram de transfusão de concentrado de hemácias.

Resumindo, a incidência de eventos adversos foi alta já que dos 143 pacientes que realizaram exsangüíneotransfusão, 87 pacientes apresentaram eventos adversos (61 %). A percentagem total de óbitos foi de 0,7% .

Discussão

No mundo inteiro a doença hemolítica por aloimunização Rh é uma doença em extinção. No Brasil a incidência de doença hemolítica ainda é alta e segundo os dados do Ministério da Saúde (SIH-SUS) de janeiro a agosto de 2004 foram notificados 982 casos. A opção terapêutica atualmente disponível para o manuseio de recém-nascidos com níveis altos de bilirrubina é a exsangüíneotransfusão. Entretanto este procedimento não é isento de risco e exige a presença de profissionais qualificados em uma ambiente de UTI neonatal com infra-estrutura incluindo raios-X, laboratório, monitorização, presença de cirurgiões e bancos de sangue com tipos de sangue específicos para o procedimento.

Verificamos no nosso estudo uma incidência alta de eventos adversos que são comparáveis aos da literatura. Jackson ⁷ usando metodologia semelhante ao nosso estudo para captação de eventos adversos encontrou um total de 62% de pacientes apresentando eventos adversos pós exsangüíneotransfusão. No estudo de Patra et al ⁸ a incidência de eventos adversos foi de 78% em 66 procedimentos realizados em 55 recém-nascidos. A metodologia do estudo de Patra et al ⁸ foi diferente porque os eventos estão relacionados ao número de procedimentos e não ao número de recém-nascidos que realizaram exsangüíneotransfusão. Sampavat ⁹ encontrou uma freqüência menor de eventos adversos (15,3%) e uma taxa de 3 % de um quadro clínico descrito como fase 1 de Kernicterus.

Encontramos em nossa revisão um índice de mortalidade de 0,7%. O critério adotado para óbito pela exsangüíneotransfusão na maioria dos estudos antigos foi o sugerido por BOGGS em 1960, que inclui apenas os óbitos

durante e após 6 horas do procedimento, e cujas taxas de mortalidade variavam em sua maioria de 0,3 a 3,3%⁵, porém este critério é arbitrário e não levam em consideração as complicações tardias da exsangüíneotransfusão como a sepse.^{3 4 5 7} Estudos mais recentes encontraram uma percentagem de mortalidade maior (4,7%) levando em consideração as complicações tardias da exsangüíneotransfusão.⁷ Segundo vários autores a mortalidade é menor nos pacientes cujo o quadro clínico não está comprometido antes da exsangüíneotransfusão.⁵

Há uma extensa lista de complicações que podem ser atribuídas a exsangüíneotransfusão, porém não existem critérios bem definidos para todos estes tipos. Levando em consideração a taxa total de pacientes que apresentaram eventos adversos devido a exsangüíneotransfusão, nosso índice foi comparável aos descritos em literatura atual, e também em relação aos eventos mais encontrados que foram a hipocalcemia e plaquetopenia.^{3 4 5 6 7 8 9}

Em relação a plaquetopenia, existem estudos antigos na literatura sobre a tendência hemorrágica dos pacientes com DHPN e parece estar relacionado ao desvio de produção da stem-cell para eritrócitos¹⁷. Na nossa casuística podemos afirmar que a plaquetopenia encontrada foi devido ao procedimento visto que só consideramos as alterações plaquetárias se tínhamos os valores normais (acima de 50.000) antes do procedimento. Apesar do consenso de alguns autores na necessidade de concentrado de plaquetas nos pacientes com valores menores de 50.000 / μ L no nosso trabalho evidenciamos que o critério usado para transfusão de concentrado de plaquetas não foi apenas o número absoluto de plaquetas já que a gravidade do quadro clínico e a presença de sangramento espontâneo foram levadas em consideração.^{18 19} Já

existem autores nacionais que descrevem indicação de transfusão profilática de plaquetas levando em consideração não apenas o nível de plaquetas, mas a idade gestacional e o quadro clínico dos pacientes.²⁰

Apesar da descrição de risco de hemorragia intracraniana nos pacientes plaquetopênicos, tivemos apenas 1 paciente com diagnóstico de HIC 2.

O distúrbio hidroeletrólítico mais encontrado foi a hipocalcemia. O cálcio se liga ao citrato do conservante do sangue estocado para exsangüíneotransfusão, diminuindo seu nível sérico. Alguns trabalhos ainda discutem a necessidade de complementação de cálcio durante o procedimento²¹. A infusão de gluconato de cálcio durante a exsangüíneotransfusão pode levar a bradicardia e arritmias cardíacas durante o procedimento e por isto não se recomenda sua administração.^{5 21}.

Os quadros clínicos com maior potencial de gravidade são às alterações cardiológicas conforme descrito em literatura.^{4 5 6 7 8 9} Essas alterações foram encontradas com mais freqüência nos pacientes considerados doentes, mas não podemos desconsiderar esta possibilidade como evento potencialmente grave, antes de qualquer procedimento visto que o único óbito que tivemos em paciente sadio, foi devido a uma arritmia cardíaca no meio da exsangüíneotransfusão, sem que o mesmo apresentasse alterações hidroeletrólíticas que a justificassem. Existem evidências de alterações da pressão sanguínea e alterações eletrocardiográficas durante a exsangüíneotransfusão e alguns autores discutem que essas alterações são menores quando o procedimento é realizado mais lentamente^{21 22}.

A trombose venosa foi rara em nossa estatística conforme descrito pelos trabalhos mais recentes.^{7 8 9}

A Sepsis poderia estar relacionada à má técnica durante a cateterização da veia umbilical ou a contaminação do sangue utilizado. Considerando que os quadros tiveram uma evolução clínica satisfatória e nenhum óbito, e apresentaram melhora importante após antibioticoterapia pode-se afastar a contaminação bacteriana do sangue transfundido que gera um quadro grave e com altos índices de mortalidade.²⁴

A incidência de colestase foi alta na nossa casuística e não encontramos na literatura colestase como evento adverso relacionado a exsangüíneotransfusão, mas os estudos não relatam follow-up a longo prazo. Talvez o mesmo esteja relacionado a um quadro de bile espessa que pode ser visto quando a carga de bilirrubina ofertada ao fígado é muito grande. Esse quadro, porém foi transitório sendo em sua maioria resolvido prontamente sem tratamento específico.

Conclusão:

Concluimos que apesar da exsangüíneotransfusão ser ainda o procedimento de escolha para os casos de hiperbilirrubinemia grave, os eventos adversos a ela relacionada, são altos e que por isto outras modalidades terapêuticas como fototerapias de alta intensidade e imunoglobulina inespecífica devem ser consideradas. É importante lembrar que os riscos também podem ser acentuados se o procedimento for executado por mãos inexperientes; logo o melhor modo de reduzir as complicações da exsangüíneotransfusão é prevenir sua necessidade, realizá-la em centros de referência por profissionais treinados e conhecer seus riscos potenciais^{2 13 14}.

Referências Bibliográficas

1. Bowman J. The management of Hemolytic Disease in the Fetus and Newborn. *Seminars in Perinatology* 1997; 21(1): 39-44.
2. Philip AGS. The Rise and fall of Exchange Transfusion. *NeoReviews* 2003; 4:169-174.
3. Stanley IP, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S and Subcommittee of Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114(1): e130-e-153.
4. Boggs TR Jr, Westphal MC Jr. Mortality of exchange transfusion. *Pediatrics*. 1960; 26:745 –755.
5. Ceccon MEJ. Exsangüíneotransusão em recém-nascidos com Incompatibilidade sanguínea materno-fetal Rh ou ABO. Eficácia e repercussões hematimétricas e bioquímicas. Tese mestrado USP. São Paulo 1990.
6. Keenan WJ, Novak K, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and Mortality associated with Exchange transfusion. *Pediatrics* 1985;75(suppl):422-426.
7. Jackson JC. Adverse Events Associated with Exchange Transfusion in Health and Ill newborns. *Pediatrics* 1997; 99 (5): 1-6.
8. Patra K, Storfer A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *Journal of Pediatrics* 2004;144:626-631.
9. Sanpavat S. Exchange transfusion and its Morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. *J.Med. Assoc Thai* 2005; 88(5): 588-592.
10. Carvalho M. Tratamento da Icterícia Neonatal: Estado da Arte. In: Moreira EL, Lopes JM. Carvalho M, organizadores. *O Recém-nascido de Alto Risco*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2004. p.317-345.
11. Valaes T, Koliopouloos C, Koltisidopoulos A. The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia: comparison of historical cohorts. *Acta Pediatrics* 1996; 85:273-6.
12. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline. *Pediatrics*, Vol 114; nº 1(July); 2004: 297-3.

13. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 3*, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
14. Pishva N., Madame A., Homayoon K. Prophylactic Intravenous Immunoglobulin in Neonatal Immune Hemolytic Jaundice. *Imn Sci* 2000; 25(3&4):129-133.
15. Aggarwal R., Seth R, Vinod K.P, Deodarari A. K. High dose Intravenous immunoglobulin Therapy in the treatment of Rhesus Hemolytic Disease. *Journal of Pediatrics* 2002; 48: 116-117.
16. Gottstein R, Cooke R W I. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88: F6-F10.
17. Koenig MJ, Chritensen D. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *Journal of Pediatrics* 1989;114:625-31.
18. Calhoun D, Christensen RD, Edstron CS, Juul SE, Ohls RK and col. Consistent Approaches to procedures and Practices in Neonatal Hematology. *Clinics in Perinatology*. 2000; 27(3): 733-753 .
19. Murray NA, Roberts IAG. Neonatal Transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89: F101-F107.
20. Albiero AL. Uso racional de sangue e de hemocomponentes em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. Tese Doutorado USP - Universidade de São Paulo, 1999.
21. Locham KK, Kaur K, Tandon R, Kaur M, Garg R. Exchange Blood transfusion in Neonatal Hyperbilirubinemia-Role Calcium. *Indian Pediatrics* 2002; 39:657-659.
22. Aranda JV, Sweet AY. Alterations in blood pressure during Exchange transfusion. *Archive Dis. Child*. 1977; 52(7): 545-8.
23. Robinson A, Barrie H. The electrocardiogram during exchange transfusion. *Archive Dis Chil*. 1963;38:334-342.
24. Oliveira LCO, Cozac AP. Reações Transfusionais: Diagnóstico e Tratamento. *Medicina Ribeirão Preto*, 2003; 36: 431-438.

Capítulo 7: Considerações finais

A aloimunização materna por incompatibilidade Rh foi uma das causas mais importantes de DHPN em nosso serviço. A especificidade do anticorpo mais encontrada nas gestantes Rh negativas foi o anti-D, e em menor proporção o anti C e anti E concomitantes ao anti D, que são dados comparáveis aos dados de literatura (URBANIÁK, 2000; CIANCIARULLO et al, 2003). Não foram encontrados anti-c visto que as pacientes que o possuíam eram Rh positivas e não entraram no estudo. Apesar de o Instituto Fernandes Figueira ser referência estadual para as gestantes aloimunizadas e da existência de um programa junto com a Secretaria de Saúde do Estado para direcionamento destas pacientes, o início do pré-natal na unidade ainda foi tardio.

Das gestantes acompanhadas 1/3 sofreram intervenção intra-útero. Dados descritos por BOWMAN, 1997 referem que somente 12,5% dos fetos acometidos necessitariam de intervenção intra-útero, demonstrando um perfil mais grave das pacientes acompanhadas neste serviço. Suspeitamos que o maior número de mulheres múltiparas em nossa população possa também estar contribuindo para o perfil de gravidade destes fetos e recém-nascidos.

A mortalidade neonatal encontrada foi comparável a de outros autores (BOWMAN, 1997; PHILIP, 2003). Muitos destes óbitos poderiam ser evitados, pois a maioria dos óbitos foi nos hidróticos e 50% destes chegaram tardiamente ao nosso pré-natal o que provavelmente prejudicou a abordagem intra-útero.

Avaliamos 300 bebês acometidos pela DHPN por incompatibilidade Rh, pelo menos 85% destes recém-nascidos usaram fototerapia e em torno de 50% sofreram procedimentos mais invasivos como exsangüíneotransfusão ou infusão de imunoglobulina. Segundo BOWMAN, 1997 apenas 25% de pacientes necessitariam de intervenção terapêutica após o nascimento, mas CIANCIARULLO et al em 2003 descreveram perfil de pacientes próximos ao nosso. Estes dados confirmam como descritos anteriormente e comparando com dados de BOWMAN que o perfil dos pacientes acompanhados na unidade é mais grave do que o descrito em literatura.

A partir de 2000, foi drástica a queda do número de exsangüíneotransfusões realizadas no Instituto Fernandes Figueira (64,5 para 35,1% dos pacientes internados por doença hemolítica perinatal por incompatibilidade Rh realizaram o procedimento). Coincidentemente, foi o período que houve um aumento da utilização das fototerapias de alta intensidade (biliberço) e a introdução da imunoglobulina humana inespecífica para tratamento dos recém-nascidos com DHPN, em nosso serviço. Aparentemente a única mudança no acompanhamento clínico e laboratorial destes pacientes, foi um tempo de fototerapia mais prolongado e o pico da bilirrubina total máxima ser mais tardiamente após a introdução dessas novas práticas.

Não existem dúvidas em termos da eficácia das fototerapias de alta intensidade, mas muito se tem discutido em literatura, principalmente pelo *Cochrane Library* sobre o uso da imunoglobulina humana inespecífica. Uma das discussões seria a possibilidade de aumento do risco de hemotransfusões no período após a alta. O aumento no número de hemotransfusões, em nosso

serviço após o ano 2000, não foi estatisticamente diferente nos pacientes que realizaram exsangüíneotransfusão ou imunoglobulina humana inespecífica. Aumento de risco de hemotransfusões foi evidenciado apenas nos fetos que fizeram transfusões intra-útero em relação aos que não fizeram, conforme descrito em literatura (MILLARD et al, 1990; SCARADAVOU et al, 1993; PHILLIP, 2003).

Já a exsangüíneotransfusão tem morbidades muitas bem conhecidas e sua segurança foi alvo de discussão em vários trabalhos antigos. A incidência de eventos adversos em nosso trabalho foi de 58,7% (dos 143 pacientes que realizaram exsangüíneotransfusão, 87 pacientes apresentaram eventos adversos). A percentagem total de óbitos foi de 0,48%. Muitas dessas complicações foram assintomáticas e de fácil resolução. Estes dados estão compatíveis a trabalhos recentes descritos em literatura (JACKSON, 1997; PATRA, 2004; STANLEY, 2004). Não tivemos intercorrências devido ao uso da imunoglobulina.

Apesar de toda terapêutica instituída, esta não foi suficiente para evitar o aparecimento de casos de Kernicterus ou surdez. A hiperbilirrubinemia grave associados ou não a outras co-morbidades como a hidropisia, asfixia neonatal e a prematuridade contribuíram para um prognóstico neurológico pior nos pacientes com DHPN estudados.

Nos nossos resultados, observamos que o uso da imunoglobulina humana inespecífica se deu de forma não padronizada, mas aparentemente contribuiu para a diminuição do número de exsangüíneotransfusões realizadas. Apesar da Academia Americana de Pediatria recomendar seu uso, não existem evidências suficientes que a justifiquem. Acreditamos que a introdução dessa

nova prática pode ser benéfica para o nosso serviço, mas necessitamos de estudos para adequá-la à nossa realidade para que possamos oferecer aos nossos pacientes uma abordagem terapêutica adequada e com o menor risco possível tanto durante a internação quanto no acompanhamento, após a alta.

Bibliografia consultada:

ALCOCK, G. S. & LILEY, H.; 2004. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates (Cochrane Review).In: **The Cochrane Library** Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

ALLEN JR, F. H.; DIAMOND, L. K. & JONES, A. R., 1954. Erythroblastosis fetalis. IX. The problems of stillbirth. **N Engl J Med.** ,251:453-459

AMORIM, L., 1999. Anti-D prevalence in Brazilian blood donors. **Transfusion**, 10s: 46s-47s

APLAY, F., 1999. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal haemolytic jaundice. **Acta Paediatr** 88:216-219

ASSUMPÇÃO, A. M. B., 2005. Perfil Socioeconômico e reprodutivo de um grupo de Gestantes Aloimunizadas, atendidas em serviço de referência no estado do Rio de Janeiro. Pôster apresentado no 51º Congresso brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, 2005. Rio de Janeiro

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000. **Manual técnico de gestão de alto risco**. 3ª Ed. Brasília. Área Técnica da Saúde da Mulher, Secretaria de Políticas Públicas de Saúde, Ministério da Saúde.

BOWMAN, J., 1997. The management of Hemolytic Disease in the fetus and Newborn. **Seminars in Perinatology**; 21(1): 39-44

CECCON, M. E. J., 1990. **Exsangüíneotransfusão em recém-nascidos com Incompatibilidade sanguínea materno-fetal Rh ou ABO. Eficácia e repercussões hematimétricas e bioquímicas**. Tese mestrado USP. São Paulo.

CHOWN B., 1954. Anemia from bleeding of the foetus into mother's circulation. **Lancet**; I;12-3

CIANCIARULLO, M. C. ; CECCON, M. E. J. & VAZ, F. A. C., 2003. Prevalência de marcadores Imuno-hematológicos em Recém-nascidos ao nascimento e em suas respectivas mães e incidência de Doença Hemolítica Perinatal numa Maternidade de São Paulo. **Rev. Assoc. Med. Bras;** 49(1):45-53

CLARKE, C. & HUSSEY, R. M., 1994 Decline in deaths from Rhesus haemolytic disease of the newborn. **J Roy Coll Phys;** 28:310-1.

CLINICAL PRATICE GUIDELINE, 2004. American Academy of Pediatrics. **Pediatrics**, 114; (1); 2004: 297-315.

COOMBS, R. R. A.; RACE, R. R. & MOURANT, A. E., 1945. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. **Brit J. Exper. Path;** 26: 255

CHOWN, B. & BOWMAN, W. D., 1958. The place of early delivery in the prevention of foetal death from erythroblastosis. **Pediatr Clin North Am;** May: 279-288.

DIAMOND, L. K., 1968. Protection against Rh sensitization and prevention of erythroblastosis fetalis. **Pediatrics.**, 41:1-4

DIAMOND, L. K.; ALLEN JR; F. H. & THOMAS JR, W. O., 1951. Erythroblastosis fetalis. VII. Treatment with exchange transfusion. **N Engl J Med.**, 244:39-49

DIAMOND, L. K.; BLACKFAN, K.D. & BATY, J.M., 1932. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. **J Pediatr.**, 1:269-309

FREDA, V. J.; GORMAN, J. G. & POLLACK, W., 1966. Rh factor: prevention of isoimmunization and clinical trials on mothers. **Science**, 151:828-829

GOTTSTEIN, R. & COOKE, R., 2003. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. **Arch Dis Child Fetal neonatal**, 88: F6-F10

JACKSON, J.C., 1997. Adverse events associated with exchange transfusion in health and ill newborns. **Pediatrics**, 99: E7-13

JUNQUEIRA, P. C., 1991. **Doença Hemolítica Perinatal**. São Paulo: Editora ANDREI.

KEENAN, W. J., 1985. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. **Pediatrics**, 75(suppl): 422-6

KLEIHAUER, E.; BRAUN, H. & BETKE, K., 1957. Demonstration von fetalem haemoglobin in den erythrocyten eines blutaustreiches. **Klin. Wochenschr**; 35: 63-78

LANDSTEINER, K. & WEINER, A.S., 1940. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. **Proc Soc Exp Biol Med.** , 43:223

LEVINE, P. & STETSON, R.E., 1939. A usual case of intra-group agglutination. **JAMA** ;113:126-7

LEVINE, P.; KATZIN, E. M. & BURNHAM, L., 1941. Isoimmunization in pregnancy: its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. **JAMA**, 116:825-827

LILEY, A. W., 1965. The use of amniocentesis and fetal transfusion in erythroblastosis fetalis. *Pediatrics*, 35:836-846

LILEY, H. G., 1997. Rescue in inner space: Management of Rh hemolytic disease. *J. Pediatr*, 131:340-342.

MARI,G.; DETER, P. L.; CARPENTER, R. L.; RAHMAN, F.; ZIMMERMAN, R.; MOISE, K. J.; DORMAN, K. F.; LUDPMIRSKY, A.; GONZALES, R.; OZ, U; DETTI, L.; COPEL, J. A.; BEHADO, R.; BERRY, S.; MARTINEZ, P. J. & BLACKWELL, S. C., 2006. No invasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *New Engl Journal of Medicine*; 342(1):9-14

MILLARD, D. D.; GIDDING, S. S.; SOCOL, M. L.; MACGREGOR, S. N.; DOOLEY, S. L. & NEY, J. A._et al., 1990. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal e postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *Journal of Pediatrics*;117:447-454

MOLLISON, P. L.; ENGELFRIET, C. P. & CONTRERAS, M., 1997. *Blood Transfusion in Clinical Medicine* 10th ed. Capítulos 3, 5 e 12, Oxford: Blackwell Scientific Publications.

OVALI, F. ; SAMANCI, N. & DAGOGLU, T., 1996. Management of Late Anemia in Rhesus Hemolytic Disease: Use of Recombinant Human Erythropoietin (A pilot study). *Pediatrics in Research*,39(5):831-834

PANAGOPOULOS, G., 1969. Morbidity and mortality related to exchange transfusion. *J Pediatr*, 74: 247-54

PHILIP, A. G. S., 2003. The Rise and Fall of Exchange Transfusion.

Neoreviews; 4;169-174

REZENDE, J. & COSLOUSKY, S., 1972. Experiência inicial com a Imunoglobulina Humana anti-Rh para prevenção da Doença Hemolítica Perinatal. **Revista Brasileira de Ginecologia**. 73:183

ROUX, M. R. L. & ROALES, L. C., 2000. Enfermedad Hemolítica Perinatal. **Rev. Cubana Hemat. Immunol. Hemoter**; 16(3): 161-83.

RUBO, J., 1992. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by RH hemolytic disease. **J Pediatr**, 121:93-97

SCARADAVOU, A.; INGLIS, S. et al., 1993 Suppression of erythropoiesis by intrauterine transfusions in hemolytic disease of the newborn: Use of erythropoietin to treat the late anemia. **Journal Pediatrics** ;123:279-284

SPINELLI, S. L., 2001. Postnatal use of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease treatment. **J Perinatal Med** ,29 (Suppl 1):683

STANLEY, I. P.; CHUNG, M.; KULIG, J.; O'BRIEN, R.; SEGE, R.; GLICKEN, S.; MAISLES, J. & LAU, J., 2004. An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, 114 (1); e130-153.

STOCKMAN, J. A. & ALARCON, P.A. ; 2001. Overview of the state of the art of Rh disease: History, Current clinical management, and recent progress. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology** 2001; 23(6):385-393

TAVEIRA, M. R.; CABRAL, A. C. V.; LEITE H. V.; MELO, I. G. & LOPES, A. N. B., 2004. Diagnóstico não invasivo da Anemia Fetal pela Medida do Pico de velocidade Sistólica na Dopplervelocimetria da Artéria Cerebral Média.

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia: 26(8): 649-653

URBANIAK, S. J. & GREISS, M. A., 2000. Rh D hemolytic disease of the fetus and newborn. ***Blood Reviews***. 14: 44-61

VICENTE, L.; PINTO, G.; SERRANO, F.; SOARES, C. & ALEGRIA, A. N., 2003. Profilaxia da Isoimunização Rh D: uma proposta de protocolo. ***Acta Médica Portuguesa***, 16: 255-260.

VOTO, L., 1995. Neonatal administration of high dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. ***J Perinat Med***, 23:443-451

ANEXO 1

Planilha de Aloimunizados Rh(D)

Nome:	Ano nascimento:
Prontuário RN	Mãe

Dados Maternos		
Idade gestacional ao iniciar o Pré-natal:		
Gesta	Para	Filhos Afetados:
Tipo sangüíneo:	Fator Rh	Coombs indireto
TIU: N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/>	Nº	Data da última:
Imunoglobulina Inespecífica: N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/>		Data da última:
Doenças maternas: DHEG <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Outras:		

Dados do Recém-nascido		
Peso de Nascimento:	Apgar	Parto: N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Idade gestacional:	Ballard:	AIG <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> GIG <input type="checkbox"/>
Tipo sangüíneo:	CD: <input type="checkbox"/> Reanimação: N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/>	
Htc cordão:	Bt cordão:	
Htc mín:	Horas de vida	
Bt max:	Horas de vida	
Htc alta:	Bt alta:	
Exsangüíneotransfusão: N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> nº	Horas de vida da 1ª:	
Indicação de EXSG: sg do cordão <input type="checkbox"/> vel hemólise <input type="checkbox"/> nível de Bt <input type="checkbox"/>	TIU <input type="checkbox"/> HTC <input type="checkbox"/> outros <input type="checkbox"/>	
Complicações: : N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> Qual?		
Nº de plaquetas pré EXST:		após EXST:
Imunoglobulina: N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> nº	Horas de vida da 1ª:	Dose:
Fototerapia: N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> nº	Bt indicada:	
Horas de vida de início:		Dias de fototerapia;
Transfusão durante internação : N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> nº		Horas de vida da 1ª:
Assistência ventilatória : N <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> Qual?		
Tempo de internação em dias		

Follow-up	
Nº de consultas:	Faltas:
Dias de vida para negativar o CI:	
Dias de vida par Htc > ou = a 34%:	
Tipo de Alimentação até alta do FU: SM <input type="checkbox"/> Leite Artificial <input type="checkbox"/> Ambos <input type="checkbox"/>	
Seqüelas:	Peso da alta Estatura da alta:
Nº transfusões:	
Dias de vida:	Htc indicado
Dias de vida:	Htc indicado
Dias de vida:	Htc indicado
Dias de vida:	Htc indicado
Dias de vida:	Htc indicado

ANEXO 2: PERFIL DA POPULAÇÃO EXCLUÍDA.

Foram excluídos 22 pacientes do estudo, visto que não foi possível coleta de dados do prontuário, os dados abaixo foram coletados do Arquivo Informatizado da Neonatologia deste hospital. Não houve nenhum óbito nesta população e nenhum paciente recebeu Imunoglobulina Humana Inespecífica. Dos 22 pacientes 9 (40,9%) fizeram exsangüíneotransfusão, sendo que 6 pacientes realizaram o procedimento 1 vez, 2 pacientes fizeram o procedimento 2 vezes e 1 paciente 3 vezes. Nenhum destes pacientes eram hidróticos ou receberam concentrado de plaquetas. Apenas um recebeu transfusão durante a internação, não temos dados do Follow-up.

Características demográficas dos recém-nascidos com DHPN excluídos

	média	D. padrão	máximo	mínimo
Peso (g)	2862	558	4090	1750
Idade gestacional (Ballard em semanas)	34,5	3,24	37	32
BT máxima (mg/dl)	14,3	6,56	28	9
Tempo de internação (dias)	8,54	7,6	31	1