

BMJ Best Practice

Incompatibilidade de Rh

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	12
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	19
Novidades	21
Acompanhamento	22
Recomendações	22
Complicações	22
Prognóstico	23
Diretrizes	24
Diretrizes de diagnóstico	24
Diretrizes de tratamento	24
Nível de evidência	26
Referências	27
Imagens	31
Aviso legal	34

Resumo

- ♦ Os anticorpos maternos produzidos em resposta a antígenos D derivados paternalmente nos eritrócitos fetais são a causa principal de doença hemolítica grave do feto e do neonato (eritroblastose fetal).
- ♦ A imunoprofilaxia efetiva das mães RhD negativas e em risco é fundamental para a prevenção primária.
- ♦ A transfusão fetal intrauterina é um tratamento que pode salvar a vida de fetos gravemente afetados.
- ♦ As taxas de sobrevivência são maiores que 90%.

Definição

A incompatibilidade de Rh é causada pela destruição dos eritrócitos fetais decorrente da passagem transplacentária de anticorpos imunoglobulina G (IgG) derivados da mãe. Os anticorpos IgG são produzidos pelo sistema imunológico materno, geralmente contra o antígeno rhesus D (RhD). Esses anticorpos podem facilmente atravessar a placenta, ligando-se aos eritrócitos e destruindo-os. Mais de 50 anticorpos conhecidos contra eritrócitos potencialmente causam a incompatibilidade de Rh. A consequência é a anemia fetal progressiva, que não tratada pode, por fim, ocasionar hidropisia fetal (acúmulo de fluido nos compartimentos serosos) e óbito.[1] [2] [3]

Epidemiologia

Cerca de 15% da população branca possui um tipo sanguíneo RhD-negativo.[4] Os dados da população sugerem que a incidência da negatividade do RhD é maior entre a população basca (36%).[4] Sete por cento das pessoas negras possuem esse tipo sanguíneo.[4] Menos de 1% das populações asiáticas e norte-americanas nativas possui esse fenótipo.[4] A aloimunização Rh devido ao RhD diminuiu significativamente, pois a imunoprofilaxia tornou-se prática de rotina nas últimas 4 décadas.[5] [6] Fatores sociais, como gestação protelada e famílias menores, também podem ter contribuído para esse declínio.[5]

No Reino Unido, cerca de 16% da população branca é RhD-negativa. Em 2005, foi estimado que cerca de 65,000 bebês RhD-positivos nasceram no Reino Unido de mulheres que eram RhD-negativas (representando 10% de todos os partos).[7]

Nos EUA, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças relataram em 1991 a incidência da doença hemolítica do fator Rh como sendo de 1 para cada 1000 nascimentos com vida. Dados de 2003 mostraram uma incidência de 6.8 casos por 1000 nascimentos com vida. Essa contradição provavelmente se deve à melhor identificação e relato de mulheres sensibilizadas e ao aumento da prevalência de anticorpos atípicos não relacionados ao antígeno RhD para os quais os regimes de imunoprofilaxia não estão disponíveis.[8] [9] A frequência relativa foi relatada para vários desses anticorpos.[8] Em uma grande série prospectiva incluindo mais de 300,000 pacientes consecutivas, cerca de 1% das gestantes teve aloanticorpos detectados no primeiro trimestre.[10] Destas, a prevalência de aloanticorpos exceto o anti-D foi de 328 em 100,000, dos quais 191 de 100,000 implicaram um risco de ocorrência da doença hemolítica do feto e do neonato já que o pai era portador do antígeno. Os anticorpos não relacionados ao anti-D mais comuns foram o anti-K e o anti-c.[10]

Etiologia

Acredita-se que três genes codifiquem os grupos sanguíneos de Rh. Dois desses genes estão localizados no braço curto do cromossomo 1: RhD e RhCE.[11] O estudo do gene RhD revelou heterogeneidade significativa que pode resultar na falta de expressão do fenótipo RhD. O pseudogene RhD possui todos os 10 éxons do RhD, mas o gene não é transcrito em um produto do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro devido à presença de um códon de parada no íntron entre os éxons 3 e 4. Portanto, nenhuma proteína RhD é sintetizada e o paciente é sorologicamente RhD-negativo.[12]

A incompatibilidade de Rh é causada pela destruição dos eritrócitos fetais decorrente da passagem transplacentária de anticorpos imunoglobulina G derivados da mãe. A passagem das células do feto para a circulação materna e a hemorragia feto-materna (HFM) é uma ocorrência frequente, detectável em 65%

das gestações no período pré-natal ou no período inicial do pós-parto.[13] A sensibilização de uma mãe com fator RhD-negativo por eritrócitos fetais RhD-positivos em um nível tão baixo quanto 0.1 mL pode desencadear uma resposta imune primária.[13] [14] [15]

O trauma placentário de graus variados pode causar HFM por sensibilização. A HFM aumenta no decorrer da gestação (3% no primeiro trimestre, 43% no segundo trimestre e 64% no terceiro trimestre).[13] [14] [15] A HFM foi constatada em 1% a 6% de versões cefálicas externas. Pequenas quantidades de HFM (>0.1 mL) são potencialmente imunizantes e ocorrem em 2% dos pacientes submetidos à amniocentese. A incidência de HFM no momento da biópsia da vilosidade coriônica é de cerca de 14%. A incidência é maior com cordocentese transplacentária.[16] A prevenção primária da sensibilização RhD pode ser alcançada com o uso apropriado de imunoprofilaxia RhD nesses cenários clínicos.[16]

A HFM pode ocorrer no período pré-natal bem inicial de 6 semanas. Uma quantidade muito pequena de sangue fetal (0.03 mL) na circulação materna pode provocar uma resposta imunológica. Portanto, um episódio de aborto induzido ou espontâneo ou de ameaça de abortamento pode sensibilizar pacientes RhD-negativos e é uma indicação para imunoprofilaxia.[17] A aloimunização foi relatada após gravidez ectópica e 25% das pacientes com gravidez ectópica rota apresentam eritrócitos fetais detectáveis na circulação materna. O risco de aloimunização RhD é baixo na gravidez molar completa devido à vascularização incompleta ou ausente das vilosidades e à ausência do antígeno D. De forma oposta, uma mola parcial deve ser considerada como um fator de risco para sensibilização.[16] [17]

Fisiopatologia

A exposição de uma mãe RhD-negativa a eritrócitos fetais RhD-positivos resulta na geração de clones de linfócito B que reconhecem o antígeno estranho no eritrócito e promove a produção de imunoglobulina G (IgG). Linfócitos B de memória aguardam o reaparecimento dos eritrócitos contendo o respectivo antígeno em uma gravidez subsequente. Quando se encontram com esses eritrócitos antigênicos, os linfócitos se diferenciam em plasmócitos e produzem IgG. A IgG materna atravessa a placenta e se liga aos eritrócitos do feto que expressaram o antígeno. Esses eritrócitos são sequestrados pelos macrófagos no baço do feto, onde ocorre a hemólise extravascular, produzindo anemia fetal. O feto tenta compensar aumentando a hematopoese extramedular. Isso resulta em hepatoesplenomegalia, hipertensão portal, comprometimento cardíaco, hipóxia tissular, hipoviscosidade e perfusão cerebral aumentada. Déficits extremos de hemoglobina do feto de 70 g/L (7 g/dL) ou maiores podem ocasionar, por fim, hidropisia fetal (acúmulo de fluido nos compartimentos serosos) e óbito fetal intrauterino, a menos que sejam corrigidos por transfusão fetal ou por exsanguineotransfusão neonatal após o parto.[13] [17] [18]

Classificação

Classificação clínica[3]

- Aloimunização dos eritrócitos RhD
- Hemólise causada pelo antígeno RhD
- Aloimunização eritrocitária não relacionada ao antígeno RhD
- Hemólise causada por outros antígenos eritrocitários atípicos (Kell, Rhc, Kidd, Duffy)

Prevenção primária

A imunoprofilaxia foi primariamente responsável pela dramática redução de incidência de óbito decorrente dessa doença. A imunoglobulina anti-D (imunoglobulina Rho[D]) é um hemoderivado que contém um alto título de anticorpos para os antígenos Rh dos eritrócitos. Todas as mães RhD-negativas devem realizar um teste de anticorpos e tipo sanguíneo na primeira visita pré-natal e repeti-lo na semana 28 de gestação para identificar pacientes não sensibilizadas possivelmente candidatas a imunoprofilaxia. Esse é um grupo-alvo para imunoprofilaxia, que é altamente eficaz na prevenção da sensibilização, especialmente em uma gestação subsequente.[17] [22] [23] A imunoglobulina anti-D é administrada na semana 28 e no final da gestação ou na semana 40 (o que ocorrer primeiro).[24] 1[A]Evidence A segunda dose deve ser administrada após qualquer episódio de sangramento vaginal. Se a hemorragia feto-materna for maciça (>30 mL do sangue total), é necessário administrar injeções adicionais.

A profilaxia tem sido defendida para a gravidez molar e para a gravidez ectópica, e também para pacientes que necessitam de procedimentos de diagnósticos fetais invasivos (amniocentese, biópsia da vilosidade coriônica ou exame de sangue fetal). As condições clínicas associadas aos traumas placentários potenciais ou à ruptura da interface materno-fetal (por exemplo, ameaça de abortamento, aborto espontâneo ou induzido) também podem provocar a sensibilização por hemorragia feto-materna.

A imunoprofilaxia pós-natal é recomendada dentro de 72 horas do pós-parto para uma mulher RH-negativa não sensibilizada que der à luz a um bebê Rh-positivo. Se não for administrado até 72 horas após o parto, deve-se administrar o anti-D assim que a necessidade for reconhecida, até 28 dias após o parto ou após a sensibilização.[16]

Desenvolvimentos na área de diagnóstico pré-natal não invasivo incluem análise de ácido desoxirribonucleico (DNA) fetal desprovido de células em plasma materno para detectar o genótipo fetal. Atualmente, a genotipagem fetal pré-natal no sangue materno está disponível para os seguintes antígenos de eritrócitos: RhD, C, c, E e Kell (K), com boa sensibilidade após 11 semanas de gestação para a maioria dos antígenos e após 16 semanas para a tipagem de Kell.[25] O uso desta tecnologia na investigação rotineira de gestantes D-negativas não sensibilizadas pode eliminar a necessidade de administração de imunoglobulina anti-D em aproximadamente 40% das mulheres D-negativas gestantes de fetos D-negativos.[26] A análise de custo do uso disseminado desta tecnologia para informar uso seletivo de imunoglobulina anti-D provavelmente influencia a captação desse teste em regiões individuais.[27]

Rastreamento

Na primeira consulta do pré-natal, é recomendado o rastreamento de anticorpos Rh e de tipo sanguíneo ABO para todas as gestantes.

Prevenção secundária

Uma vez que a aloimunização tenha ocorrido, a janela para a prevenção primária é fechada efetivamente e a imunoprofilaxia anti-D não é mais administrada. As ações preventivas passam a envolver a vigilância materna e do feto para sinais de anemia fetal ou hidropisia. Felizmente, a sensibilização inicial em uma primeira gestação afetada frequentemente é leve. Uma vez que o anti-D é detectado, a quantificação de título de anticorpo é realizada em série para documentar o agravamento da doença e identificar a necessidade de exames e/ou tratamento adicionais do feto. Alguns fatores de risco que podem causar a aceleração da doença são potencialmente modificáveis, como o uso de drogas intravenosas com compartilhamento de agulha, trauma abdominal e aborto induzido.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 32 anos de idade com 25 semanas de gestação em sua terceira gravidez apresenta exame positivo para o anticorpo. Sabe-se que ela é Rh-negativo e seu parceiro sexual é Rh-positivo. Outros dois filhos prévios nasceram no exterior: a gestação do primeiro filho foi levada a termo e ele é saudável. O segundo filho, também com gravidez levada a termo, foi submetido à fototerapia no período neonatal imediato devido a icterícia. A paciente não fez profilaxia pré-natal ou pós-natal com anti-D nas gestações prévias. O exame físico é normal.

Caso clínico #2

Uma mulher primigesta de 38 anos se apresenta para cuidados pré-natais de rotina. Sabe-se que ela é Rh-negativo com um teste de Coombs indireto negativo e seu parceiro sexual é Rh-positivo. Ela foi orientada quanto à necessidade da imunoprofilaxia Rh na semana 28 da gestação e no pós-natal se seu neonato fosse Rh-positivo.

Outras apresentações

As manifestações de eritroblastose fetal grave incluem evidências de ultrassonografia de derrames significativos em cavidades serosas, organomegalia, polidrâmnios e edema de pele extenso (anasarca). Os títulos de anticorpos anti-RhD na doença grave geralmente são altos (>1:32 diluições). Os anticorpos anti-Kell podem estar associados a anemia fetal profunda e hidropisia na presença de baixos títulos de anticorpos devido à supressão de eritropoiese. Evidências sugerem que a anemia fetal grave inclui velocidades de pico sistólico na ultrassonografia com Doppler da artéria cerebral média, escores baixos no perfil biofísico e um padrão de frequência cardíaca fetal sinusoidal. Embora essas manifestações de doença fetal grave geralmente não sejam detectadas em uma primeira gestação afetada, a hemorragia feto-materna significativa decorrente de qualquer causa pode provocar uma resposta imune secundária e hidropisia fetal, mesmo em paciente primípara.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A aloimunização com produção de anticorpos de eritrócitos pode ser considerada em mulheres grávidas com incompatibilidade de Rh materno/paterno e/ou em mães Rh negativo, onde o fenótipo Rh paterno é desconhecido. O exame laboratorial para a presença de anticorpos de eritrócitos é confirmatório.

Avaliação clínica

Todas as gestantes RhD-negativas (onde o feto tem um pai Rh-positivo) têm risco potencial de aloimunização e eritroblastose. Os fatores de risco para sensibilização materna ao antígeno RhD incluem: história de um feto Rh-positivo para uma mãe Rh-negativa; procedimentos fetais invasivos; hemorragia feto-materna; trauma placentário; aborto espontâneo, ameaçado ou induzido; omissão (ou dosagem inadequada) da imunoprofilaxia de Rh apropriada após um evento obstétrico potencialmente imunizante em uma gestação prévia ou atual; e multiparidade.

A obtenção precisa da história materna é um passo importante na avaliação do risco potencial de sensibilização ou de anemia fetal em uma gravidez atual. O inquérito deve começar com o questionamento sobre as gestações prévias, o fenótipo paterno (se for conhecido), história de transfusão de sangue, administração de imunoprofilaxia de Rh e desfecho obstétrico e neonatal de todas as gestações.

Embora uma resposta imune materna primária à sensibilização pelo antígeno D geralmente seja fraca, ela pode ser muito intensificada quando a resposta imune secundária for gerada pelo desafio antigênico em uma gestação subsequente. Consequentemente, o risco de anemia fetal e hidropisia fetal imune (acúmulo anormal de fluido em dois ou mais compartimentos fetais) aumenta com a crescente paridade.[3] [17] [19] Quando houve hidropisia em uma gestação prévia, é provável que ocorra novamente e em uma idade gestacional mais precoce. Uma vez que a hidropisia ou o parto de um natimorto tenha ocorrido por causa dos anticorpos anti-D decorrentes da incompatibilidade de Rh, a estimativa da possibilidade de óbito intrauterino de um feto RhD-positivo subsequente é de 90%, se não for tratado.[28]

Investigações laboratoriais

Na primeira consulta do pré-natal, todas as mulheres são examinadas quanto ao tipo sanguíneo, Rh e presença de anticorpos. Um exame negativo de anticorpo deve ser repetida em 26-28 semanas de gestação. Um exame positivo de anticorpo eritrocitário em uma mãe Rh-negativa exige investigação adicional, incluindo a identificação do anticorpo e a medição do título.

Um exame de anticorpo Rh identificável em uma mãe Rh-negativa deve instar a fenotipagem e genotipagem paternas se o pai for Rh-positivo (e a paternidade for certa). Um pai com sangue Rh-positivo pode ser homozigoto ou heterozigoto para o antígeno D. Se for heterozigoto, o risco de transmissão do gene RhD (e, portanto, o risco de incompatibilidade de Rh) para o feto é de 50% em comparação com 100% se ele for homozigoto. Se a paternidade for razoavelmente certa e o pai provavelmente for heterozigoto para Rho(D), o tipo do Rh do feto é determinado através do líquido amniótico das células ou pelo DNA fetal livre na circulação materna.

Nos pacientes sensibilizados o título do anticorpo sérico materno é um guia para a gravidade da doença. Se os títulos forem positivos, mas $<1:16$ (ou abaixo do valor considerado crítico pelo banco de sangue local), os títulos são medidos com maior frequência, geralmente a cada 4 semanas durante toda a gestação. Se os títulos forem maiores ou iguais a $1:16$ (ou acima do valor crítico do laboratório local), o fluxo sanguíneo da artéria cerebral média (ACM) do feto é medido em intervalos de 1 a 2 semanas, dependendo dos títulos e da história da paciente.

Ultrassonografia fetal e amostras de sangue

A anemia fetal decorrente da incompatibilidade de Rh pode ser diagnosticada medindo-se o pico de velocidade sistólica na ACM. A predição de anemia moderada a grave por ultrassonografia Doppler possui sensibilidade de 100% e índice de falso-positivo de 12%.[19] [22] Velocidade do fluxo sanguíneo elevada para a idade gestacional é uma indicação para a amostragem sanguínea umbilical percutânea (caso haja forte suspeita de anemia).

A amostragem de sangue do feto através de punção venosa do cordão umbilical (cordocentese) ou da veia intra-hepática permite a medição direta da hemoglobina e do hematócrito do feto.

As informações definitivas da gravidade da anemia direcionarão a terapia apropriada que pode salvar a vida do feto através de transfusão intrauterina.[29]

O exame de ultrassonografia do feto em risco de incompatibilidade de Rh pode revelar edema subcutâneo, ascite, derrame pleural ou derrame pericárdico, sendo todos consistentes com anemia fetal grave em um feto afetado.[30]

Um teste de roseta pode ser usado para descartar hemorragia feto-materna significativa. Se os resultados forem positivos, um teste de Kleihauer-Betke (eluição ácida) ou citometria de fluxo pode medir a quantidade de sangue do feto na circulação materna.

O rastreamento não invasivo de anemia fetal com ultrassonografia com Doppler substituiu a amniocentese seriada para espectrofotometria nos países desenvolvidos, mas pode não estar disponível em outras regiões. Onde utilizada, a análise espectral do líquido amniótico em uma densidade óptica de 450 nm (AOD450) mede o nível de bilirrubina como um indicador indireto de hemólise fetal. Liley propôs um esquema de manejo envolvendo 3 zonas baseadas na idade gestacional entre a semana 27 e a 42. Quando usada para monitorar doença fetal, são realizados procedimentos seriados com intervalos de 10 dias a 2 semanas e continuados até o momento do parto.[12] Queenan e colaboradores propuseram uma curva AOD450 modificada entre a semana 14 a 40. A curva de Queenan mostrou um valor preditivo melhor que a curva de Liley na anemia grave.[18]

[Fig-1]

[Fig-2]

Fatores de risco

Fortes

status materno RhD-negativo

- O antígeno RhD é altamente imunogênico. Apenas fetos RhD-positivos, de pais RhD-positivos, sensibilizam suas mães RhD-negativas para produzirem anticorpos anti-D.

hemorragia feto-materna

- A hemorragia feto-materna (HFM) é comum e detectável em 65% das gestações no período pré-natal ou no período inicial do pós-parto.[13] O antígeno RhD é 50 vezes mais imunogênico que outros antígenos Rh. A sensibilização de uma mãe com fator RhD-negativo por eritrócitos fetais RhD-positivos em um nível tão baixo quanto 0.1 mL pode desencadear uma resposta imune primária.

procedimentos fetais invasivos

- Pequenas quantidades de HFM (>0.1 mL) são potencialmente imunizantes e ocorrem em 2% dos pacientes submetidos à amniocentese. A incidência de HFM no momento da biópsia da vilosidade coriônica é de cerca de 14%. A incidência é maior com cordocentese transplacentária.[16]

trauma placentário

- O trauma placentário de graus variados pode causar HFM por sensibilização.

aborto

- Um episódio de aborto induzido ou espontâneo ou de ameaça de abortamento pode sensibilizar mulheres RhD-negativas.

multiparidade

- Embora uma resposta imune materna primária à sensibilização pelo antígeno D geralmente seja fraca, ela pode ser muito intensificada quando a resposta imune secundária for gerada pelo desafio antigênico em uma gestação subsequente. Desta forma, o risco de anemia e hidropisia fetal aumentam com cada nova gestação.[\[3\]](#) [\[17\]](#) [\[19\]](#)

omissão da imunoprofilaxia de Rh

- Omissão (ou dosagem inadequada) da imunoprofilaxia de Rh após eventos obstétricos potencialmente sensibilizantes, como a HFM não reconhecida, em uma gravidez prévia ou atual pode levar à sensibilização materna ao antígeno D.

Fracos

versão cefálica externa

- Uma metanálise de 17 estudos encontrou hemorragia feto-materna (conforme detectada pelo teste de Kleihauer-Betke) em 1% das mulheres após versão cefálica externa.[\[20\]](#)

gravidez molar

- O risco de aloimunização RhD é baixo em gravidez molar completa devido à ausência ou vascularização incompleta das vilosidades e à ausência do antígeno D. De forma oposta, uma mola parcial deve ser considerada como um fator de risco para sensibilização.[\[16\]](#) [\[17\]](#)

gravidez ectópica

- A aloimunização foi relatada após gravidez ectópica e 24% das pacientes com gravidez ectópica rota apresentam eritrócitos fetais detectáveis na circulação materna.[\[21\]](#)

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco fortes para sensibilização materna ao antígeno RhD incluem: história de um feto Rh-positivo para uma mãe Rh-negativa; procedimentos fetais invasivos; hemorragia feto-materna; trauma placentário; aborto espontâneo, ameaçado ou induzido; omissão (ou dosagem inadequada) da imunoprofilaxia de Rh apropriada após um evento obstétrico potencialmente imunizante em uma gestação prévia ou atual; e multiparidade.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
tipo sanguíneo materno <ul style="list-style-type: none"> Todas as gestantes Rh-negativas apresentam risco potencial para aloimunização e eritroblastose. 	Rh-negativo
exame de anticorpos Rh no soro materno <ul style="list-style-type: none"> O exame positivo de anticorpos eritrocitários exige investigação adicional acerca de uma possível aloimunização devido aos anticorpos Rh.[12] 	exame positivo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
título de anticorpos séricos materno <ul style="list-style-type: none"> Como os métodos variam entre os laboratórios que realizam esse exame, cada laboratório deve relatar o título abaixo do qual a incompatibilidade de Rh fetal grave é improvável (1:16) e acima do qual investigações adicionais e monitoramento são indicados.[29] O título de anticorpos no soro materno é um guia para a gravidade da doença. Se os títulos forem positivos, mas <1:16 (ou abaixo do valor considerado crítico pelo banco de sangue local), os títulos são medidos com maior frequência, geralmente a cada 4 semanas durante toda a gestação. Se os títulos forem maiores ou iguais a 1:16 (ou acima do valor crucial do laboratório local), o fluxo sanguíneo da artéria cerebral média (ACM) do feto é medido em intervalos de 1 a 2 semanas, dependendo dos títulos e da história da paciente. O propósito é detectar insuficiência cardíaca de alto débito. 	>1:16 (pode variar entre os laboratórios)
tipo sanguíneo paterno <ul style="list-style-type: none"> Um parceiro Rh-positivo de uma mãe Rh-negativa cria incompatibilidade de grupo sanguíneo no feto. 	Rh-positivo
zigosidade paterna <ul style="list-style-type: none"> A heterozigossidade denota um risco de 50% de o filho ter o tipo sanguíneo Rh-negativo e nenhum risco de incompatibilidade de Rh. A homozigossidade denota uma chance de 100% de o feto ser Rh-positivo, com risco de incompatibilidade de Rh. A zigossidade é determinada pela análise de ácido desoxirribonucleico (DNA) do plasma no caso de RhD; o teste sorológico dos eritrócitos paternos pode ser usado para a análise de outros sistemas de antígenos eritrocitários. 	homozigoto ou heterozigoto
ultrassonografia fetal <ul style="list-style-type: none"> O fluido nas cavidades serosas do feto é facilmente detectado com ultrassonografia.[22] [28] [30] [31] Esses achados são consistentes com anemia fetal grave em fetos afetados.[30] <p>[Fig-2]</p>	pode mostrar edema subcutâneo, ascite, derrame pleural ou derrame pericárdico

Exame	Resultado
velocimetria Doppler da artéria cerebral média do feto (pico de velocidade sistólica) <ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia Doppler com medição de estimativa do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média (ACM) do feto pode ser usada para prever anemia moderada a grave no feto. O pico de velocidade sistólica da ACM está elevado em fetos com anemia significativa. Velocidade do fluxo sanguíneo elevada para a idade gestacional é uma indicação para a amostragem sanguínea umbilical percutânea (caso haja forte suspeita de anemia).^[22] ^[Fig-1] 	≥1.5 MoM
tipagem sanguínea do feto (decorrente de amniocentese ou circulação materna) <ul style="list-style-type: none"> Se a paternidade for razoavelmente certa e o pai provavelmente for heterozigoto para Rho(D), o tipo do Rh do feto é determinado através do líquido amniótico das células ou pelo DNA fetal livre na circulação materna. 	tipo de Rh
avaliação direta de anemia fetal <ul style="list-style-type: none"> Realizada por meio de punção venosa do cordão umbilical (cordocentese) ou veia intra-hepática. Se a hemoglobina estiver dentro de 20 g/L (2 g/dL) (ou seja, 2 desvios padrão) das normas da idade gestacional e o teste de antiglobulina direto for positivo, o feto é apenas discretamente afetado. Deficit de hemoglobina de 20 a 70 g/L (2-7 g/dL) sugere anemia moderada. A anemia fetal é grave com deficits de hemoglobina >70 g/L (>7 g/dL). 	hemoglobina e hematócrito do feto
teste de roseta <ul style="list-style-type: none"> Um teste de roseta pode ser usado para descartar hemorragia feto-materna significativa. 	pode ser positiva
teste de Kleihauer-Betke/citometria de fluxo <ul style="list-style-type: none"> Consegue medir a quantidade de sangue fetal na circulação materna. 	variável

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hidropisia fetal não imune	<ul style="list-style-type: none"> A hidropisia fetal consiste em edema subcutâneo generalizado e coleção de fluidos em algumas ou em todas as cavidades serosas. Calcificação da placenta, oligoidrâmnios e restrições do crescimento intrauterino podem estar associados a infecções congênicas.^[31] ^[32] 	<ul style="list-style-type: none"> Os anticorpos séricos maternos são negativos na hidropisia fetal não imune. Há mais de 80 causas para a hidropisia fetal. A hidropisia não imune traz um alto índice de mortalidade infantil e em muitos pacientes (17%) sua causa permanece indeterminada após investigação diagnóstica.^[30]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção por parvovírus	<ul style="list-style-type: none"> História de exposição ambiental ao parvovírus pode levantar a suspeita de uma possível infecção em pessoas assintomáticas. Os sintomas incluem febre materna, mialgia, coriza, cefaleia, náuseas e exantema maculopapular eritematoso no tronco e nos membros. A artropatia e a artrite também são comuns em mulheres e adolescentes. Anemia progressiva fetal, decorrente da destruição preferencial de eritrócitos imaturos pelo vírus, causa hidropisia e óbito fetal intrauterino.[19] [33] 	<ul style="list-style-type: none"> A imunoglobulina M (IgM) específica do vírus aparece cerca de 10 a 12 dias após a infecção. A infecção fetal é confirmada pela análise por reação em cadeia da polimerase do líquido amniótico, do sangue do cordão ou do fluido seroso para ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ribonucleico (RNA) viral.[33]
Doença hemolítica não relacionada ao RhD	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente induzida por transfusão. O mecanismo para anemia fetal é a hemólise e a supressão eritroide. A história obstétrica prévia não prevê de modo confiável a ocorrência na gestação subsequente, e o título de anticorpo não está correlacionado com a gravidade.[3] A aloimunização Kell é a doença hemolítica não relacionada ao RhD mais comum, com uma incidência de 0.1% a 0.2% na população obstétrica.[3] 	<ul style="list-style-type: none"> Anticorpos séricos podem ser detectados no sangue materno. Embora o título não seja tão confiável quanto na doença do antígeno RhD, é incomum haver doença grave com títulos <1:32, com exceção dos anticorpos anti-Kell onde a doença fetal significativa pode ocorrer em títulos muito mais baixos. É necessário realizar um exame Doppler da artéria cerebral média (ACM), o qual mostrou ser confiável na detecção da anemia fetal. A hemoglobina fetal deve ser avaliada por cordocentese quando o exame não invasivo (Doppler ACM) for anormal.[3]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Corioangioma da placenta	<ul style="list-style-type: none"> • Pode estar presente em até 1% das gestações.[19] • Grandes massas placentárias de 5 cm ou maiores podem produzir complicações como anemia fetal, hidropisia, polidrâmnios, além de desfecho perinatal desfavorável.[19] 	<ul style="list-style-type: none"> • Uma massa sólida da placenta é detectada pela ultrassonografia bidimensional padrão, e a ultrassonografia com Doppler colorido revela uma massa pulsátil. • A alfafetoproteína sérica materna pode estar alta em associação com um corioangioma da placenta. A velocimetria Doppler da ACM pode ser consistente com anemia fetal.[34]
Hemorragia feto-materna	<ul style="list-style-type: none"> • A hemorragia feto-materna aguda e grave pode ser totalmente assintomática ou se manifestar como uma redução nas movimentações fetais percebidas pela mãe. Os sintomas clínicos geralmente são inespecíficos. 	<ul style="list-style-type: none"> • O pico de velocidade sistólica no Doppler da ACM pode estar elevado. • O teste de Kleihauer-Betke (persistência dos eritrócitos fetais no soro materno após a desnaturação por ácido forte) ou a citometria de fluxo também são úteis.[19]
Síndrome da transfusão feto-fetal (TTTS)	<ul style="list-style-type: none"> • Se desenvolve em associação com a placentação gemelar monocoriônica, geralmente entre as 15a e 26a semana da gestação. É encontrada em 5.5% a 17.5% de todas as gestações monocoriônicas.[35] 	<ul style="list-style-type: none"> • Os achados de ultrassonografia incluem polidrâmnios em um gêmeo (receptor) e o saco amniótico e os oligodrâmnios no outro (doador). • O crescimento dos fetos geralmente é discordante.[35] • A hidropisia pode se desenvolver em estágios mais avançados da doença, geralmente no cogêmeo receptor. • A mortalidade perinatal pode atingir 80% a 100% quando não tratada.[35]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sequência gêmea de anemia-policitemia (TAPS)	<ul style="list-style-type: none"> Desenvolve-se em gêmeos monócóricos e é caracterizada por uma grande diferença de hemoglobina entre os gêmeos, sem o líquido amniótico anormal visto na TTTS. Resulta principalmente devido à lenta transfusão de sangue entre gêmeos, levando à anemia no doador e policitemia no receptor. Pode ocorrer espontaneamente (3% a 5%) ou após cirurgia a laser para TTTS (2% a 13%).^[36] 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de achado na ultrassonografia de sequência de oligodrâmnio (doador) e polidrâmnio (receptor) de gêmeos. Pico de velocidade sistólica no Doppler da ACM: doador >1.5 MoM (anemia); receptor < 1.0 MoM (policitemia).

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento para incompatibilidade de Rh (mãe Rh-negativa e feto Rh-positivo) pode envolver transfusão fetal intrauterina ou terapia neonatal (exsanguineotransfusão, imunoglobulina intravenosa [IGIV] ou fototerapia). A prevenção envolve injeção de imunoglobulina anti-D (imunoglobulina Rho[D]) para mulheres em risco.

Terapia preventiva materna

O risco de aloimunização ao antígeno rhesus D durante a gestação ou no período imediatamente pós-parto é de aproximadamente 1%.^[23] A sensibilização materna e a produção de anticorpos devido à incompatibilidade de Rh podem ser evitadas, na maioria dos casos, por meio da administração de imunoglobulina anti-D à mulher.^[24] **1[A]Evidence** Esse preparado contém altos títulos de anticorpos anti-Rh que neutralizam os eritrócitos do feto Rh-positivo. A administração é eficaz tanto por via intramuscular quanto por via intravenosa.^[37] Um declínio nas taxas de aloimunização materna para 0.2% foi documentado após a administração pré-natal de imunoglobulina anti-D.^[23] Os anticorpos anti-Rh persistem por mais de 3 meses após uma dose.

Como a transferência feto-materna e a probabilidade da sensibilização são maiores no final da gestação, o preparado é ministrado dentro de 72 horas do final de cada gestação, seja por parto, aborto (espontâneo ou induzido) ou por tratamento da gravidez ectópica. O tratamento no final da gestação geralmente é ineficaz porque a sensibilização pode ter ocorrido mais cedo, durante a gestação. Portanto, por volta da semana 28 da gestação, todas as gestantes com tipo sanguíneo Rh-negativo e nenhuma sensibilização prévia também recebem uma dose. Devido aos poucos riscos da administração de doses padrão da imunoglobulina anti-D a mulheres sensibilizadas, a injeção pode ser administrada quando o sangue for coletado para a medição do título na semana 28. Deve-se observar que na maioria dos casos a dose final é fornecida em 36 semanas de gestação. A imunoglobulina anti-D não é usada em mulheres previamente sensibilizadas.

Um teste de roseta pode ser usado para descartar hemorragia feto-materna significativa (HFM). Se os resultados forem positivos, um teste de Kleihauer-Betke (elução ácida) ou citometria de fluxo pode medir a quantidade de sangue do feto na circulação materna. Isso é relevante porque a imunoglobulina anti-D pode ser ajustada conforme o volume da dose da HFM e pode ser particularmente útil em situações de hemorragia anteparto, trauma abdominal e versão cefálica externa.^[16] Se a HFM for maciça (>30 mL do sangue total), injeções adicionais (até 5 doses dentro de 24 horas) são necessárias. Alguns especialistas recomendam uma segunda dose se o parto não tiver ocorrido até a 40ª semana. A imunoglobulina anti-D também deve ser administrada após qualquer episódio de sangramento vaginal e após a amniocentese ou biópsia da vilosidade coriônica. A imunoglobulina anti-D não é administrada a mulheres RhD-negativas que já foram sensibilizadas.

O British Committee for Standards in Haematology recomendou um teste de rastreamento de Kleihauer até 2 horas após o parto para identificar mulheres RhD-negativas com grande HFM que necessitem de imunoglobulina anti-D adicional.^[26] As seguintes circunstâncias clínicas estão mais provavelmente associadas a uma grande HFM:^[26]

- Partos traumáticos, incluindo o parto cesáreo
- Remoção manual da placenta
- Natimortos e óbitos fetais
- Trauma abdominal durante o terceiro trimestre

- Gestações gemelares (no parto)
- Hidropisia fetal não explicada.

Terapia fetal

O objetivo da terapia fetal é corrigir a anemia grave, melhorar a hipóxia dos tecidos, prevenir (ou reverter) a hidropisia fetal e evitar o óbito do feto.

Se o sangue do feto for Rh-negativo ou o fluxo sanguíneo da artéria cerebral média ou os níveis de bilirrubina amniótica permanecerem normais em um feto Rh-positivo, a gestação pode continuar a termo, sem tratamento. Se o sangue do feto for Rh-positivo ou tiver status de Rh desconhecido ou se o fluxo da artéria cerebral média ou os níveis de bilirrubina amniótica estiverem elevados, sugerindo anemia fetal, transfusões sanguíneas intrauterinas de fetos devem ser administradas por um especialista em uma unidade de cuidados para gestações de alto risco.

[Fig-3]

Terapia neonatal

Neonatos com eritroblastose devem ser avaliados imediatamente por um pediatra para determinar a necessidade de exsanguineotransfusão, fototerapia ou imunoglobulina intravenosa (IGIV). A IGIV é usada em algumas práticas clínicas, já que se demonstrou que reduz a necessidade de exsanguineotransfusão em neonatos com doença hemolítica comprovada devido à incompatibilidade de Rh e/ou ABO e para diminuir a duração da hospitalização e da fototerapia.[38] [39] No entanto, há uma falta geral de evidências para apoiar seu uso para o tratamento da doença hemolítica aloimune.[40] [41]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial		(resumo)
mãe RhD-negativa		
■ com hemorragia maciça ou sangramento vaginal	1a mais	imunoglobulina anti-D imunoglobulina anti-D adicional
■ após a amniocentese ou após a biópsia da vilosidade coriônica	mais	imunoglobulina anti-D adicional
■ >40 semanas de gestação	adjunto	imunoglobulina anti-D adicional
■ feto RhD-positivo ou status RhD desconhecido e/ou fluxo da artéria cerebral média ou níveis de bilirrubina amniótica elevados	mais	transfusões sanguíneas intrauterinas intravasculares

Agudo (resumo)	
neonato com eritroblastose	
1a	avaliação pediátrica

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

mãe RhD-negativa

mãe RhD-negativa

1a

imunoglobulina anti-D

Opções primárias

» [imunoglobulina anti-D](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A imunoglobulina anti-D (imunoglobulina Rho[D]) é administrada na semana 28, e após o parto de um lactente Rh-positivo ou na semana 40 (o que ocorrer primeiro).¹[\[A\]Evidence](#)

■ **com hemorragia maciça ou sangramento vaginal**

mais

imunoglobulina anti-D adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [imunoglobulina anti-D](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se a hemorragia feto-materna for maciça (>30 mL do sangue total), é necessário administrar injeções adicionais.

» A dose deve ser administrada dentro das 72 horas após o evento.

■ **após a amniocentese ou após a biópsia da vilosidade coriônica**

mais

imunoglobulina anti-D adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [imunoglobulina anti-D](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Uma segunda dose deve ser administrada após qualquer episódio de sangramento vaginal e após a amniocentese ou biópsia da vilosidade coriônica.

» A dose deve ser administrada dentro das 72 horas após o evento.

■ **>40 semanas de gestação**

adjunto

imunoglobulina anti-D adicional

Inicial

- **feto RhD-positivo ou status RhD desconhecido e/ou fluxo da artéria cerebral média ou níveis de bilirrubina amniótica elevados**

mais

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imunoglobulina anti-D**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Uma segunda dose deve ser considerada caso o parto não tenha ocorrido até a semana 40.

transfusões sanguíneas intrauterinas intravasculares

Tratamento recomendado para **TODOS** os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O feto pode receber transfusões sanguíneas intrauterinas efetuadas por um especialista em uma unidade de cuidados para gestações de alto risco.

[Fig-3]

Agudo

neonato com eritroblastose

1a

avaliação pediátrica**Opções primárias**

» **imunoglobulina humana normal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Neonatos com eritroblastose devem ser avaliados imediatamente por um pediatra para determinar a necessidade de exsanguineotransfusão, fototerapia ou imunoglobulina intravenosa.

Novidades

Peptídeo K imunodominante

Uma nova abordagem foi investigada na prevenção da aloimunização do antígeno K pelo uso de um tolerógeno nasal em um modelo animal. Embora experimental, apresenta potencial como uma terapia emergencial, mas ensaios em humanos ainda não foram realizados.[\[42\]](#)

Terapia materna com plasmaférese e/ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)

Dados limitados, incluindo relatos de casos isolados, têm apoiado o uso de plasmaférese materna e/ou IGIV em casos graves de aloimunização materna no início da gestação para reduzir a carga e o tempo do anticorpo materno, até um momento de idade gestacional quando a transfusão fetal intravascular pode ser realizada com segurança (isto é, >20 semanas). Relatos limitados de tratamento fetal direto com IVIG sugerem um possível papel para essa abordagem em pacientes selecionados.[\[43\]](#) [\[44\]](#) [\[45\]](#)

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser instruídos sobre a necessidade de monitoramento do neonato e da criança para sinais e sintomas de anemia. As crianças afetadas pela incompatibilidade de Rh, mesmo aquelas tratadas com sucesso no útero, podem desenvolver anemia tardia que começa em 1 semana a 3 meses após o nascimento, devido à presença continuada dos eritrócitos fetais cobertos com anticorpos circulantes que continuam a ser hemolisados. É impossível não sobrevalorizar a importância do acompanhamento neonatal, com avaliações da hemoglobina do lactente uma ou duas vezes por semana até os 3 meses de vida.^[46]

Instruções ao paciente

As mães devem ser aconselhadas com relação à importância da movimentação fetal como uma ferramenta de rastreamento para a saúde do feto e da diminuição da movimentação fetal como um sintoma de desenvolvimento de hidropisia fetal.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hiperbilirrubinemia e kernicterus	curto prazo	alta
<p>Encefalopatia, paralisia cerebral atetoide e/ou surdez sensorineural podem resultar da deposição de bilirrubina nos gânglios da base.</p> <p>O tratamento pós-parto consiste em fototerapia intensiva e exsanguineotransfusão para reduzir os níveis de bilirrubina e evitar kernicterus. A mortalidade da exsanguineotransfusão é <3%.^[46] ^[48]</p> <p>A imunoglobulina intravenosa (IGIV), em revisões sistemáticas, mostrou reduzir significativamente a necessidade de exsanguineotransfusão em neonatos afetados, juntamente com a diminuição da duração da hospitalização e da fototerapia.^[38] No entanto, um recente ensaio clínico europeu randomizado e controlado com placebo falhou ao demonstrar um efeito benéfico da IGIV profilática no desfecho neonatal, e estudos adicionais são necessários para comprovar a eficácia.^[40]</p>		
bradicardia fetal relacionada à transfusão	curto prazo	baixa
<p>A complicação mais comum da transfusão intrauterina é a bradicardia fetal durante a transfusão (8%).^[49] A bradicardia fetal e o vasoespasmo são mais frequentes quando a transfusão intra-arterial acidental é realizada. A interrupção imediata da transfusão é terapêutica na maioria dos casos.</p>		
anormalidades neurodesenvolvimentais relacionadas à transfusão	longo prazo	baixa
<p>Embora o desfecho neurológico em curto prazo seja normal em >90% das crianças, anormalidades neurodesenvolvimentais foram relatadas em alguns estudos com um pequeno número de pacientes.^[46] Em um estudo, 4.8% das crianças tratadas com transfusão intrauterina desenvolveram deficiência no neurodesenvolvimento. A hidropisia fetal foi o preditor mais forte para o desfecho desfavorável.^[50]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hidropisia neonatal e fetal	variável	alta
<p>A hidropisia fetal é definida como o acúmulo anormal de fluido em 2 ou mais compartimentos fetais. É uma complicação fetal grave na doença RhD que irá se desenvolver quando o déficit de hemoglobina for maior que 70 g/L (7 g/dL).</p> <p>A hidropisia fetal é diagnosticada com ultrassonografia. Transfusões fetais intrauterinas podem salvar a vida do feto e reverter a hidropisia fetal. Geralmente é observada descompensação cardíaca na hidropisia.[46] A mortalidade perinatal na hidropisia fetal é de 50%.[47]</p>		
anemia neonatal	variável	alta
<p>Caracterizada pela contagem de reticulócitos reduzida e baixos níveis de eritropoetina sérica.</p> <p>Diagnosticada quando a hemoglobina cai para <8 g/dL e é tratada com transfusão. A eritropoetina tem sido usada para prevenir anemia e reduzir transfusões. A suplementação de ferro não é recomendada.[46]</p>		

Prognóstico

A aloimunização RhD é uma doença que geralmente evoluirá durante a gestação e em futuras gestações. Portanto, o acompanhamento dessas pacientes é necessário por meio de títulos de anticorpos e ultrassonografia Doppler da artéria cerebral média do feto durante as gestações subsequentes.

Diretrizes de diagnóstico

Oceania

Guidelines for blood grouping and antibody screening in the antenatal and perinatal setting

Publicado por: Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion; Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em: 2007

Diretrizes de tratamento

Europa

Blood transfusions in obstetrics (Green-top guideline no. 47)

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em: 2015

BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em: 2014

Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2008

América do Norte

ACOG practice bulletin no. 192: management of alloimmunization during pregnancy

Publicado por: American Congress of Obstetrics and Gynecology

Última publicação em: 2018

ACOG practice bulletin no. 181: prevention of Rh D alloimmunization

Publicado por: American Congress of Obstetrics and Gynecology

Última publicação em: 2017

Red blood cell transfusions in newborn infants

Publicado por: Canadian Paediatric Society

Última publicação em: 2014 (reaffirmed 2017)

Prevention of RH alloimmunization

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em: 2003

Nível de evidência

1. Eficácia da imunoprofilaxia anti-D: há evidências de alta qualidade de que a profilaxia RhD foi fundamental para a diminuição da aloimunização decorrente do antígeno D. Os óbitos perinatais decorrentes da aloimunização caíram para 1/100 em relação aos níveis prévios à disseminação da profilaxia RhD. Portanto, a profilaxia pré-natal e pós-parto é recomendada.[\[16\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Brennand J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Feb;22(1):15-29. [Resumo](#)
- Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, et al. Prevention of Rh alloimmunization. J Obstet Gynaecol Can. 2003 Sep;25(9):765-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med. 2000 Jan 6;342(1):9-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 3;(9):CD000020. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al; LOTUS study group. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. Am J Obstet Gynecol. 2012 Feb;206(2):141.e1-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Hadley AG. In vitro assays to predict the severity of hemolytic disease of the newborn. Transfus Med Rev. 1995 Oct;9(4):302-13. [Resumo](#)
2. Bromilow IM, Downing I, Walkinshaw SA, et al. A case of unexplained mild Rh (D) haemolytic disease in utero. Transfus Med. 1995 Mar;5(1):31-5. [Resumo](#)
3. Brennand J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Feb;22(1):15-29. [Resumo](#)
4. Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. The distribution of the human blood groups and other biochemical polymorphisms. 2nd ed. London: Oxford University Press; 1976.
5. Joseph KS, Kramer MS. The decline in Rh hemolytic disease: should Rh prophylaxis get all the credit? Am J Public Health. 1998 Feb;88(2):209-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Van der Schoot CE, Soussan AA, Koelewijn J, et al. Non-invasive antenatal RHD typing. Transfus Clin Biol. 2006 Mar-Apr;13(1-2):53-7. [Resumo](#)
7. National Institute for Health and Care Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. Aug 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
8. Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA. 1991 Jun 26;265(24):3270-4. [Resumo](#)

9. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2003. Natl Vital Stat Rep. 2005 Sep 8;54(2):1-116. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Koelewyn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. Transfusion. 2008 May;48(5):941-52. [Resumo](#)
11. Cherif-Zahar B, Mattei MG, Le Van Kim C, et al. Localization of the human Rh blood group gene structure to chromosome region 1p34.3-1p36.1 by in situ hybridization. Hum Genet. 1991 Feb;86(4):398-400. [Resumo](#)
12. Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. Semin Hematol. 2005 Jul;42(3):169-78. [Resumo](#)
13. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. Vox Sang. 1986;51(2):117-21. [Resumo](#)
14. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. Transfus Med Rev. 1988 Sep;2(3):129-50. [Resumo](#)
15. Bowman JM. The management of Rh-Isoimmunization. Obstet Gynecol. 1978 Jul;52(1):1-16. [Resumo](#)
16. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, et al. Prevention of Rh alloimmunization. J Obstet Gynaecol Can. 2003 Sep;25(9):765-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. Blood Rev. 2000 Mar;14(1):44-61. [Resumo](#)
18. Moise KJ Jr. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, et al, eds. Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008:479-503.
19. Oepkes D, Adama van Scheltema P. Intrauterine fetal transfusion in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Dec;12(6):432-8. [Resumo](#)
20. Grootscholten K, Kok M, Oei SG, et al. External cephalic version-related risks: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008 Nov;112(5):1143-51. [Resumo](#)
21. Katz J, Marcus RG. The risk of Rh isoimmunization in ruptured tubal pregnancy. Br Med J. 1972 Sep 16;3(5828):667-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med. 2000 Jan 6;342(1):9-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 3;(9):CD000020. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. Transfus Med. 1995 Mar;5(1):15-9. [Resumo](#)

25. Chitty LS, Finning K, Wade A, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ*. 2014 Sep 4;349:g5243. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med*. 2014 Feb;24(1):8-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. National Institute for Health and Care Excellence. High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. Nov 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
28. Bowman JM. Intrauterine and neonatal transfusion. In: Anderson KC, Ness PM, eds. *Scientific basis of transfusion medicine: implications for clinical practice*. London, UK: WB Saunders; 1994:403-20.
29. Abdel-Fattah S, Soothill P. Assessing the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn: clinical aspects. In: Hadley A, Soothill P, eds. *Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002:153-72.
30. Bellini C, Hennekam RC, Bonioli E. A diagnostic flow chart for non-immune hydrops fetalis. *Am J Med Gen A*. 2009 May;149A(5):852-3. [Resumo](#)
31. Trainor B, Tubman R. The emerging pattern of hydrops fetalis: incidence, aetiology and management. *Ulster Med J*. 2006 Sep;75(3):185-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Suwanrath-Kengpol C, Kor-anantakul O, Suntharasaj T, et al. Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in southern Thailand. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(3):134-7. [Resumo](#)
33. Tolfvenstam T, Broliden K. Parvovirus B19 infection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Aug;14(4):218-21. [Resumo](#)
34. Hamill N, Rijhsinghani A, Williamson RA, et al. Prenatal diagnosis and management of fetal anemia secondary to a large chorioangioma. *Obstet Gynecol*. 2003 Nov;102(5 Pt 2):1185-8. [Resumo](#)
35. El Kateb A, Ville Y. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Feb;22(1):63-75. [Resumo](#)
36. Baschat AA, Oepkes D. Twin anemia-polycythemia sequence in monochorionic twins: implications for diagnosis and treatment. *Am J Perinatol*. 2014 Sep;31(suppl 1):S25-30. [Resumo](#)
37. Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD007885. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Li MJ, Chen CH, Wu Q, et al. Intravenous immunoglobulin G for hemolytic disease of the newborn: a systematic review [in Chinese]. *Chin J Evid Based Med*. 2010;10:199-204. [Texto completo](#)
39. Huizing K, Røislien J, Hansen T. Intravenous immunoglobulin reduces the need for exchange transfusion in Rhesus and ABO incompatibility. *Acta Paediatr*. 2008 Oct;97(10):1362-5. [Resumo](#)

40. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):680-6. [Resumo](#)
41. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, et al. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 18;(3):CD003313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Stephen J, Cairns LS, Pickford WJ, et al. Identification, immunomodulatory activity, and immunogenicity of the major helper T-cell epitope on the K bloodgroup antigen. *Blood*. 2012 Jun 7;119(23):5563-74. [Resumo](#)
43. Matsuda H, Yoshida M, Wakamatsu H, et al. Fetal intraperitoneal injection of immunoglobulin diminishes alloimmune hemolysis. *J Perinatol*. 2011 Apr;31(4):289-92. [Resumo](#)
44. Bellone M, Bactor FN. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin as primary therapy for D alloimmunization in pregnancy precludes the need for intrauterine transfusion. *Transfusion*. 2014 Aug;54(8):2118-21. [Resumo](#)
45. Kriplani A, Malhotra Singh B, Mandal K. Fetal intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;63(3):176-80. [Resumo](#)
46. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008 Aug;13(4):265-71. [Resumo](#)
47. Marton T, Cox PM. Fetal hydrops. In: Kurjak A, Chervenak FA, eds. *Textbook of perinatal medicine*. 2nd ed. Abingdon, UK: Informa UK; 2006:535-40.
48. De Boer IP, Zeestraten EC, Lopriore E, et al. Pediatric outcome in rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198(1):54.e1-4. [Resumo](#)
49. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. I. Prediction of fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Sep;165(3):546-53. [Resumo](#)
50. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al; LOTUS study group. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb;206(2):141.e1-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens

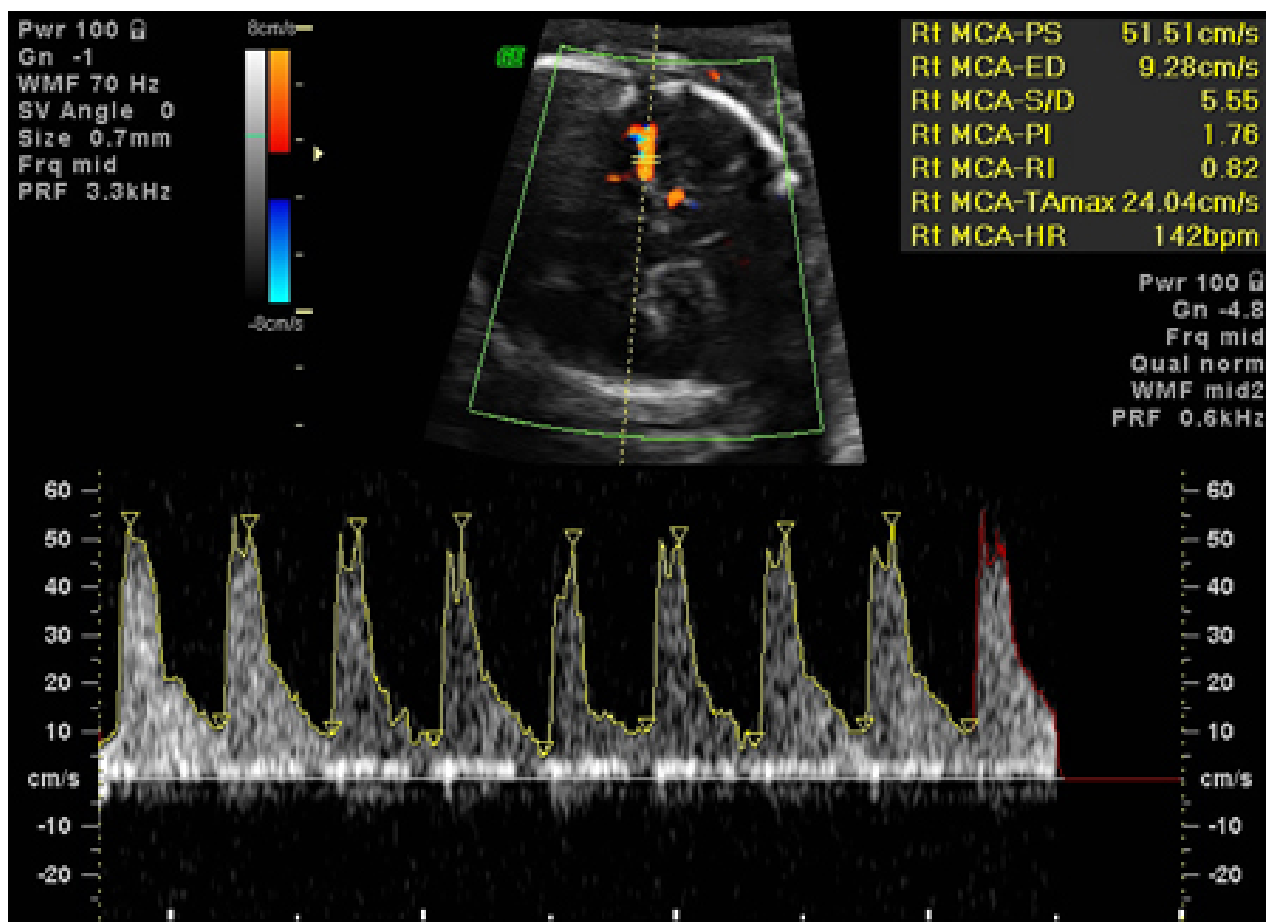


Figura 1: Velocidade aumentada na artéria cerebral média consistente com anemia fetal grave

The Ottawa Hospital; usado com o consentimento do paciente

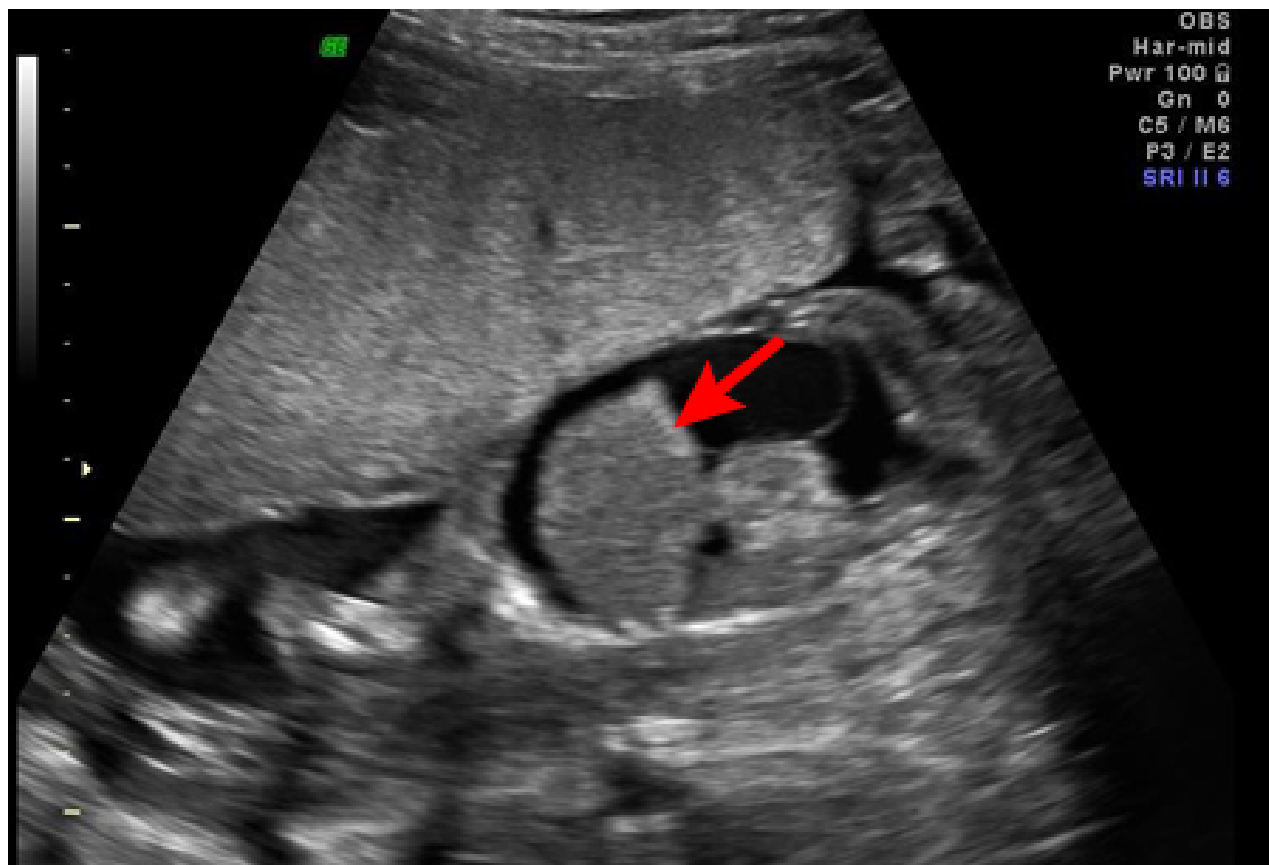


Figura 2: Hidropisia fetal, com ascite e hepatomegalia (seta), diagnosticada na ultrassonografia do pré-natal

The Ottawa Hospital; usado com o consentimento do paciente



Figura 3: Transfusão intraperitoneal; agulha com ponta ecogênica visualizada na bolsa da ascite

The Ottawa Hospital; usado com o consentimento do paciente

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Karen Fung-Kee-Fung, MD, FRCSC, MHPE

Associate Professor

Department of OB/GYN, Division of Maternal-Fetal Medicine, The Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ottawa, Canada

DIVULGAÇÕES: KFKF is an author of a reference cited in this topic. KFKF declares that she has no competing interests.

Felipe Moretti, MD

Program Director

Maternal-Fetal Medicine Fellowship, Associate Professor, Department of OB/GYN, Division of Maternal-Fetal Medicine, The Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ottawa, Canada

DIVULGAÇÕES: FM declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Alan Cameron, MD

Honorary Professor of Medicine

University of Glasgow, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: AC is an author of several references cited in this monograph.

Liakat Ali Parapia, MD, FRCP

Consultant Hematologist

Bradford Teaching Hospitals NHS Trust, Yorkshire Clinic, Bingley, Bradford, UK

DIVULGAÇÕES: LAP declares that he has no competing interests.

Kenneth J. Moise, Jr., MD

Professor of Obstetrics and Gynecology

Texas Children's Fetal Center, Baylor College of Medicine/Texas Children's Hospital, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: KJM declares that he has no competing interests.