

	Consenso Clínico <i>“Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido”</i>	Código ----- Pág. 1 / 16
--	---	---

1. Título

Doença Hemolítica Feto e Recém-Nascido

2. Palavras- chave

Incompatibilidade Rh e ABO, imunoglobulina anti-RhD, fototerapia, exsanguíneo-transfusão

3. Introdução

A doença hemolítica do feto e recém-nascido (DHFRN) engloba o grupo de patologias decorrentes da destruição dos eritrócitos do feto e/ou recém-nascido. Esta destruição pode ser ou não mediada por anticorpos (Ac), o que permite classificar a anemia resultante em anemia hemolítica imune e anemia hemolítica não imune. Este consenso clínico aborda a DHFRN de etiologia imune (DHFRN aloimune) que resulta da exposição materna a eritrócitos fetais. Estes, quando expressam antígenos de superfície diferentes dos maternos, podem iniciar uma cascata de eventos que culmina na produção de Ac IgG direcionados aos eritrócitos fetais. A exposição materna (sensibilização) ocorre quando há hemorragia feto-materna cujo risco está aumentado nas situações de placenta abrupta, aborto espontâneo ou provocado, gravidez ectópica, traumatismo abdominal, amniocentese e cordocentese. A passagem de Ac maternos através da placenta depende do componente Fc da molécula de IgG, que é diferente na IgA e IgM, condicionando que apenas a IgG pode causar DHFRN. Nos anos 60 foi uma patologia prevalente com importante impacto na morbimortalidade fetal e neonatal. A instituição de profilaxia materna com imunoglobulina anti-RhD e os vários progressos tecnológicos permitiram a diminuição da prevalência e uma modificação na abordagem da Unidade feto-materna no contexto da aloimunização.

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

	Consenso Clínico <i>“Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido”</i>	Código ----- Pág. 2 / 16
--	---	---

4. Desenvolvimento

4.a Tipos de DHFRN e quadro clínico

A DHFRN envolve primariamente os grupos sanguíneos *major*: Rhesus (Rh), A, B, AB, e O. Contudo, cerca de 50 antígenos dos chamados grupos *minor* podem estar envolvidos, alguns dos quais causando doença significativa.

▪ Doença hemolítica Rh

A expressão do antígeno D do sistema Rhesus (Rh) no eritrócito dita a classificação do indivíduo em Rh positivo ou Rh negativo. A percentagem de mulheres Rh negativo varia com a etnia. A incompatibilidade Rh(D) é a causa mais frequente e mais grave de doença hemolítica imune. O antígeno D é altamente imunogénico (menos de 0.1 ml de sangue fetal é o suficiente para imunizar a mãe e originar uma resposta imune secundária com produção de IgG). O advento, nos anos 60, da profilaxia com imunoglobulina anti-RhD permitiu reduzir dramaticamente a incidência estimada da doença hemolítica Rh de 1/180 para 10.6/10000 recém-nascidos (RNs) nos EUA. Apesar da causa mais frequente ser a incompatibilidade Rh(D), mais de 44 antígenos Rh podem associar-se à mesma, estando os antígenos c e E a emergir como causa de doença hemolítica à medida que diminuí a incidência de doença Rh(D). A combinação de incompatibilidades em vários antígenos Rhesus pode ser grave e potencialmente fatal.

Na ausência de transfusões sanguíneas prévias, a doença Rh geralmente não ocorre na primeira gravidez porque a primeira resposta imune é com produção de IgM que não atravessa a barreira placentar. Após a sensibilização materna a resposta imune será IgG, anticorpos que atravessam a placenta, atingem a circulação fetal e fixam-se nos eritrócitos maduros que, em última análise, serão destruídos no sistema reticulo-endotelial (hemólise extra-vascular). Se esta for prolongada surge uma anemia grave no feto, o que estimula a produção de eritropoietina fetal e eritropoiese medular e extramedular (fígado, baço, medula óssea). Os casos mais graves podem cursar com insuficiência hepática, hipoalbuminémia e hidrôpsia fetal. O grupo heme libertado durante a hemólise é degradado enzimaticamente produzindo

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

	Consenso Clínico <i>“Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido”</i>	Código ----- Pág. 3 / 16
--	---	---

bilirrubina, que vai posteriormente ser conjugada ao nível da placenta. Após o nascimento, devido ao excesso de produção e à imaturidade hepática do RN, existe uma acumulação de bilirrubina não conjugada, resultando na icterícia que habitualmente surge nas primeiras 24 horas de vida. Nos casos mais graves pode cursar com encefalopatia bilirrubínica aguda e Kernicterus (quadro 1)

▪ **Doença hemolítica ABO**

A doença hemolítica ABO tem uma tradução clínica menos grave, podendo ocorrer na primeira gravidez. A produção de anticorpos anti-A e anti-B é estimulada precocemente na vida humana por provável exposição a factores ambientais e microbianos. Os antígenos do sistema ABO estão presentes em vários tecidos e os eritrócitos parecem possuir menos receptores para os seus respectivos anticorpos.

A hemólise associada com a incompatibilidade ABO é similar à doença hemolítica Rh: anticorpos maternos anti-A e anti-B entram na circulação fetal e reagem com antígenos A ou B presentes na superfície eritrocitária. Em indivíduos do tipo A ou B os Ac anti-A ou Anti-B são largamente IgM (não atravessam a barreira transplacentar). Em contraste, os aloanticorpos presentes em indivíduos do tipo O também incluem IgG que atravessam a placenta. Por esta razão a incompatibilidade ABO está maioritariamente limitada a mulheres do grupo O com fetos do grupo A ou B; ocorre em 15% das gravidezes mas origina doença hemolítica em apenas 3-4% dos casos (0.5-0.6% de todas as gravidezes, porque muitos dos Ac anti-A e anti-B que atravessam a placenta serão absorvidos por outros tecidos ou substâncias solúveis no plasma). Os recém-nascidos afectados são geralmente assintomáticos ao nascimento podendo apresentar anemia ligeira. A hemólise é mais comum com Ac anti-A do que anti-B. A hiperbilirrubinémia manifesta-se frequentemente nas primeiras 24 horas de vida mas só excepcionalmente atinge a gravidade da doença hemolítica Rh (quadro 2). Estão descritos na literatura casos raros de hidrôpsia fetal no contexto de aloimunização ABO.

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

A incompatibilidade ABO associada à incompatibilidade Rh é protetora, dado que os eritrócitos fetais são rapidamente destruídos pelo sistema materno antes de provocarem sensibilização Rh.

▪ **Doença hemolítica grupos *minor***

A doença hemolítica a grupos minor é rara e envolve geralmente os grupos Kell (Kk), sistema MNS (M,S,s), Duffy (Fya) e Kidd (Jka,Jkb). O espectro clínico é amplo, desde hiperbilirrubinemia ligeira até à hidrúpsia fetal com elevada taxa de mortalidade. A sensibilização materna ocorre após transfusão, gravidez prévia ou contacto com bactérias e vírus que expressam estes antígenos.

A doença hemolítica Kell apresenta algumas particularidades. Os antígenos Kell estão presentes nos precursores dos eritrócitos. Os anticorpos anti-Kell causam destruição dos mesmos no fígado fetal. Como estas células não possuem hemoglobina, não se observa hiperbilirrubinemia marcada no feto ou RN mas sim hemólise grave e supressão da eritropoiese e reticulocitopenia (com necessidade frequente de intervenção *in utero*).

4.b Orientação diagnóstica

Diagnóstico pré-natal

A avaliação do grupo sanguíneo materno e teste Coombs indirecto na gravidez com determinação do título de anticorpos maternos é um pilar fundamental no diagnóstico pré-natal. Nos casos com teste Coombs indirecto positivo, os anticorpos são titulados. Se título $<1/16$ a grávida repete a titulação uma vez por trimestre; se título $>1/16$ a repetição é realizada a cada quatro semanas. A monitorização fetal é, na actualidade, suportada por métodos não invasivos, nomeadamente a medição do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média com doppler, que permite avaliar o grau de anemia fetal. A determinação do grupo sanguíneo e hematócrito fetais pode ser realizada através da cordocentese, que permite igualmente a transfusão eritrocitária *in utero*. Em 1997 foi descrita pela primeira vez a determinação não invasiva do grupo de sangue do feto através do cell-

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

	Consenso Clínico <i>“Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido”</i>	Código ----- Pág. 5 / 16
--	---	--

free DNA (cffDNA) presente no plasma materno. Esta técnica permite tipar outros antígenos além do Rh(D), como o Kell, Rh(C/c) e Rh (E/e).

Diagnóstico pós-natal

O diagnóstico pós-natal da DHFRN aloimune fundamenta-se nos seguintes exames:

1. Tipagem sanguínea do RN no sangue do cordão

Incompatibilidades mais frequentes:

- RN Rh positivo; mãe Rh negativo
- RN do grupo A ou B; mãe grupo O

2. Teste de Coombs directo

A positividade do teste de Coombs directo confirma a presença de anticorpos IgG nos eritrócitos do RN. Pode ser fracamente positivo ou negativo na aloimunização ABO. Se forte suspeita clínica realizar teste Coombs indirecto (soro neonatal incubado com eritrócitos A ou B. Habitualmente positivo).

Quando a profilaxia materna, com imunoglobulina anti-RhD, foi administrada às 28 semanas de gravidez, o teste de Coombs pode ser positivo em 15% dos casos porque os anticorpos atravessam a barreira placentar mas, neste caso, não há evidência de hemólise.

3. Hemograma do RN com reticulócitos

Demonstrará a presença de:

- Anemia hemolítica
- Macrocitose
- Reticulocitose (pode atingir os 30%)
- Microesferocitose na aloimunização ABO

4. Bilirrubina sangue cordão e do RN

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

4.c Medidas terapêuticas e de seguimento

Abordagem pré-natal

A abordagem terapêutica pré-natal baseia-se na transfusão eritrócitária *in utero* nos casos seleccionados de acordo com a gravidade. Estes recém-nascidos podem cursar com anemia precoce mínima e eventualmente teste Coombs directo negativo, se os eritrócitos Rh negativo transfundidos no período pré-natal ainda predominarem.

Abordagem pós-natal

Tem como objectivo estabilizar o recém-nascido, tratar a anemia e a hiperbilirrubinémia.

▪ **Estabilização do Recém-nascido**

- o Internamento em Unidade de Cuidados Intensivos nos casos graves
- o Estabilização respiratória, cardiovascular e hemodinâmica
- o Em caso de choque ou pré-choque hipovolémico: transfusão emergente de concentrado eritrócitário (desleucocitado, irradiado e CMV negativo) 15 ml/kg. Utilizar eritrócitos grupo O Rh (D) negativo (Grau de Evidência 1C)

▪ **Terapêutica da Anemia**

A gravidade da anemia ao nascimento é variável. Não pode ser antecipada pelo título de anticorpos materno. A anemia precoce é mediada pela hemólise aloimune, podendo potenciar o nadir fisiológico da hemoglobina às 4-6 semanas de vida. A anemia tardia pode ser devida a hemólise (com destruição imune dos progenitores eritróides) e/ou à supressão da eritropoiese. Nos recém-nascidos submetidos a transfusões *in utero* a anemia hemolítica pode ocorrer mais tardiamente, quando a maioria dos eritrócitos transfundidos forem substituídos pelos eritrócitos do RN (vulneráveis à hemólise mediada pelos Ac maternos ainda persistentes em circulação).

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

1. Anemia precoce

- o Anemia ligeira assintomática: não transfundir
- o Anemia sintomática moderada a grave sem sinais de colapso circulatório: transfusão de concentrado eritrócitário (CE). Utilizar eritrócitos *cross-matched* com o RN (Grau de Evidência 1C)
- o Anemia sintomática grave e hiperbilirrubinemia: exsanguíneo-transfusão de acordo com os critérios da tabela 1 (AAP). Possibilidade de transfusão de CE enquanto aguarda a realização de exsanguíneo-transfusão.

2. Anemia tardia

- o Anemia assintomática: suplementação de ferro oral (3-6 mg/kg/dia). Minimizar flebotomias (reduz expoliação)
- o Anemia progressiva mas ainda não sintomática: equacionar eritropoietina–subcutânea 400 UI/kg, 3 vezes semana, 2 semanas (indicações e benefícios não consensuais) + suplementação de ferro oral (6 mg/kg/dia).
- o Anemia sintomática: transfusão de CE. Utilizar eritrócitos *cross-matched* com o RN (Grau de Evidência 1C)

▪ Terapêutica da Hiperbilirrubinemia

A monitorização dos níveis de bilirrubina, a hidratação oral e a fototerapia são os pilares fundamentais da terapêutica da hiperbilirrubinemia. Nos RNs que não respondam a estas medidas convencionais pode ser necessário hidratação EV, imunoglobulina EV (Ig EV) e exsanguíneo-transfusão.

1. Hidratação

- o via oral é a preferencial. Considerar via EV se a primeira inadequada.

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/__
		Validade até: __/__/__

2. Fototerapia

- o Utilizar preferencialmente fototerapia intensiva (irradiância $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)
- o *Guidelines* da AAP (Academia Americana de Pediatria) baseadas no nível de bilirrubina total (BT), idade gestacional, horas de vida e factores de risco (tabela 2)
- o *Guidelines* do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) ajustadas a cada semana de idade gestacional e horas de vida

3. Imunoglobulina Endovenosa (Ig EV): mecanismo de acção parcialmente compreendido. Admite-se o bloqueio dos receptores Fc no sistema reticulo-endotelial (impedindo a destruição dos eritrócitos sensibilizados). Maior parte dos estudos realizados na era pré-fototerapia intensiva e com nível de enviesamento variável. Estudos recentes com resultados contraditórios. Metanálise recente não conclusiva acerca da sua eficácia; contudo mantêm-se ainda as recomendações prévias da AAP:

- o Ig EV se bilirrubina sérica a subir apesar de fototerapia intensiva ou a 2-3 mg/dl do nível de exsanguíneo-transfusão
- o Dose: 500-1000 mg/kg, infusão 2h; pode repetir após 12 horas da primeira administração

4. Exsanguíneo-transfusão: remove a bilirrubina sérica e diminui a hemólise ao remover os anticorpos maternos. Validade do nível de bilirrubina do sangue do cordão $>4.5 \text{ mg/dl}$ para realização de exsanguíneo-transfusão discutível. Indicações actuais:

- o Bilirrubina sérica acima dos valores de exsanguíneo-transfusão sugeridos pela AAP apesar de hidratação EV, fototerapia intensiva e Ig EV. Estes valores são adaptados à idade gestacional, horas de vida e factores de risco (tabela 1. Alternativa usar *guidelines* do NICE)
- o Aumento de bilirrubina sérica $>0.5 \text{ mg/dl/h}$ apesar de fototerapia intensiva

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

- o Encefalopatia bilirrubínica aguda (letargia, hipotonia, má sucção, choro gritado): exsanguíneo-transfusão imediata (Grau de Evidência 1B)

4.d Seguimento

- **Reavaliação clínica após a alta hospitalar**

- o Avaliação seriada de hemoglobina, hematócrito, reticulócitos, bilirrubina e progressão ponderal.
 - Doença hemolítica Rh: uma semana após alta. Manter seguimento durante dois a seis meses (manter até que a contagem reticulocitária normalize). Tratar anemia tardia de acordo com o já mencionado.
 - Doença hemolítica ABO com necessidade de fototerapia prolongada: duas a três semanas após alta.

- **Consulta de Desenvolvimento e Audiologia**

- o Bilirrubina total >25 mg/dl
- o Necessidade de exsanguíneo-transfusão
- o Encefalopatia bilirrubínica aguda/kernicterus
- o Rastreio auditivo alterado

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

4.e Quadros resumo e tabelas

Quadro 1: Correlação clínica/fisiopatologia na DHFRN

Clínica	Fisiopatologia
Icterícia	Hiperbilirrubinemia indirecta (possível aumento do componente directo)
Palidez	Anemia hemolítica (destruição dos eritrócitos no sistema reticulo-endotelial) Transfusão <i>in utero</i> : supressão da eritropoiese
Hepatoesplenomegália	Eritropoiese extramedular
Edema generalizado	Insuficiência cardíaca e hepática. Hipoalbuminemia por diminuição da síntese hepática
Reticulocitose	Anemia hemolítica. Não ocorre na isoimunização Kell.
Neutropenia/Neutrofilia	Desvio da produção em favor da eritropoiese / aumento citocinas
Trombocitopénia	Desvio da produção em favor da eritropoiese
Hipoglicémia	Hiperinsulinismo – libertação de metabolitos pela destruição de GV
Hidrópsia fetal	Hg<4 g/dl/ hematócrito<15%

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____



Consenso Clínico

“Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido”

Código

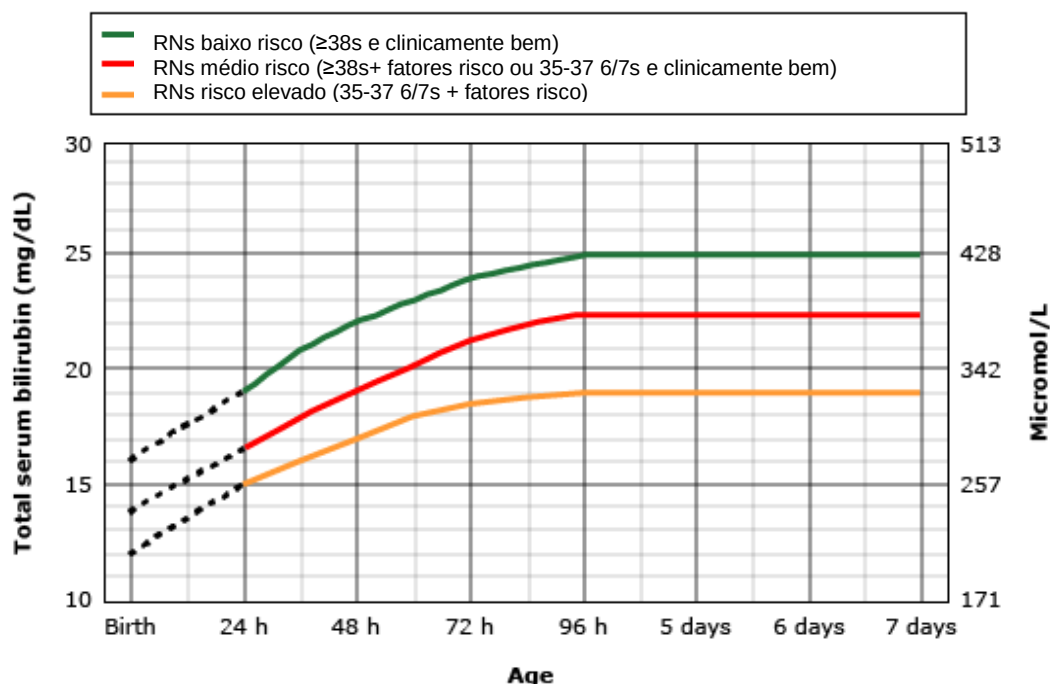
Pág. 11 / 16

Quadro 2: Características doença hemolítica Rh/doença hemolítica ABO

	Doença hemolítica Rh	Doença hemolítica ABO
<i>Apresentação Clínica</i>		
1ª Filho	2-5%	50%
Gravidezes posteriores	Mais grave	Sem aumento da gravidade
Icterícia	Moderada a grave	Variável
Hidropsia/nado-morto	Mais frequente	Rara
Heptoesplenomegalia	Pode ser marcada	Mínima
<i>Avaliação Laboratorial</i>		
Tipo sanguíneo		
Mãe	Rh (-)	O
RN	Rh (+)	A ou B
Teste Coombs directo	Positivo	Fracamente Positivo
Teste Coombs indirecto	Positivo	Geralmente positivo
Anemia grave	Frequente	Rara
Anemia Tardia	Frequente	Rara
Morfologia eritrocitária	Macrocitose	Esferocitose
Hiperbilirrubinémia	Marcada	Variável

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

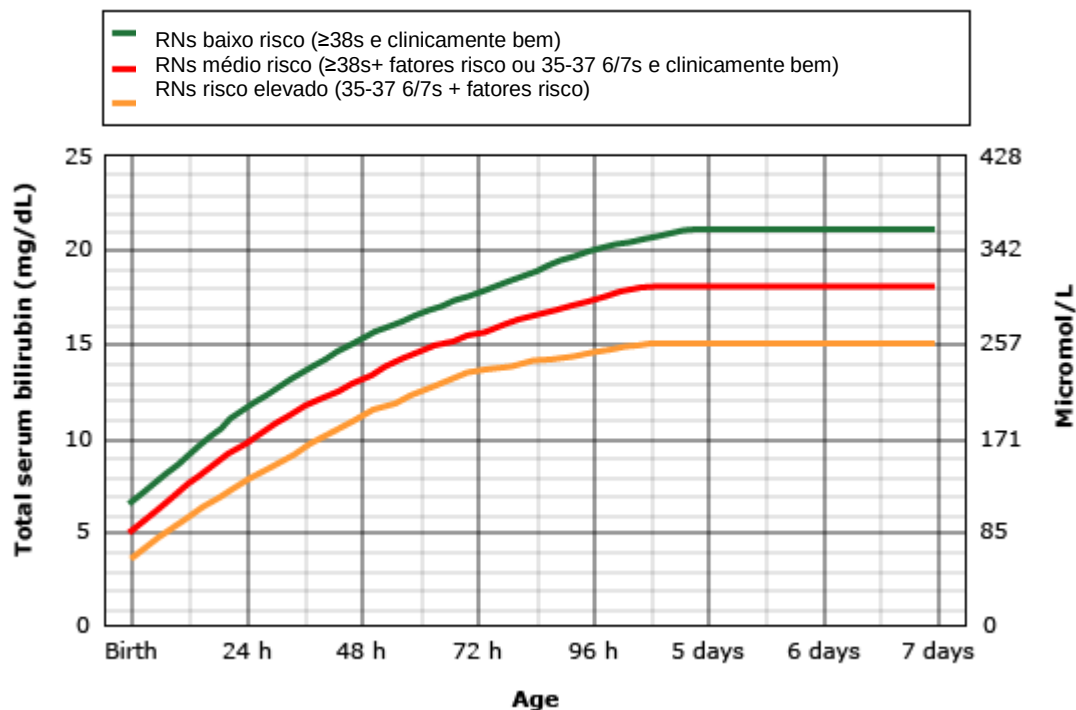
Tabela 1: Guidelines para exsanguíneo-transfusão em RNs com idade gestacional ≥ 35 semanas



- As linhas a tracejado nas primeiras 24 horas indicam incerteza devido a múltiplas circunstâncias clínicas e respostas à fototerapia. A exsanguíneo-transfusão (ET) imediata está recomendada se o RN tem sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda ou se bilirrubina sérica total (BT) ≥ 5 mg/dl (85 micromol/L) acima dessas linhas.
- Fatores de risco: DHFRN, déficit de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade térmica, sépsis, acidose. Opção: determinar albumina sérica e calcular B/A.
- Usar BT. Não subtrair bilirrubina conjugada.
- Se RN 35-37 6/7s e clinicamente bem (risco médio) os níveis de BT para ET podem ser individualizados para a idade gestacional. Esses níveis são baseados em evidência limitada.
- Durante o internamento ao nascimento, a ET está recomendada se BT está acima do nível de ET apesar de fototerapia intensiva.
- Na readmissão, se BT acima do nível de ET, repetir a cada 2-3 horas e considerar ET se BT continua acima dos níveis apesar de fototerapia intensiva durante 6h.

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em _/_/_
		Validade até: _/_/_

Tabela 2: *Guidelines para fototerapia em RNs com idade gestacional ≥ 35 semanas*



- Usar bilirrubina total (BT). Não subtrair bilirrubina conjugada.
- Estas *guidelines* são baseadas em evidência limitada; os níveis são aproximados.
- Utilizar fototerapia intensiva sempre que a BT excede a linha para cada categoria.
- Para RNs 35-37 6/7s e clinicamente bem considerar risco médio. É opção intervir em níveis mais baixos de BT em RNs mais próximo das 35s e em níveis mais elevados de BT em RNs mais próximo das 37 6/7s.
- Opção: fototerapia convencional se níveis de BT 2-3 mg/dl abaixo dos níveis da tabela.
- Factores de risco: DHFRN, déficit de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade térmica, sépsis, acidose, ou albumina sérica < 3 g/dL (se avaliada).
- O RN é considerado como “risco elevado” devido ao efeito negativo dos fatores de risco acima enunciados na ligação da bilirrubina à albumina, na permeabilidade da barreira hemato-encefálica e na susceptibilidade das células cerebrais aos potenciais danos causados pela bilirrubina.

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/__
		Validade até: __/__/__



Consenso Clínico

“Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido”

Código

Pág. 14 / 16

5. Anexos

Anexo1: Fluxograma de abordagem diagnóstica e terapêutica

6. Intervenientes

Mónica Baptista¹, Isabel Nabais², Glória Carvalhosa, Maria João Palaré, José Matono, Álvaro Cohen

1. monicaisabelbaptista@gmail.com

2. isabelnabais@hotmail.com

7. Organização :

Grupo de Consensos em Neonatologia - Secção de Neonatologia da SPP

8. Classificação de níveis de evidência:

<http://www.lusoneonatologia.com/>

9. Abreviaturas

AAP: Academia Americana de Pediatria

Ac: anticorpos

BT: bilirrubina total

CE: concentrado eritrocitário

DHFRN: doença hemolítica do feto e recém-nascido

EV: endo-venosa

ET: exsanguíneo-transfusão

G6PD: glicose 6-fosfato-desidrogenase

GV: glóbulos vermelhos

Ig: imunoglobulina

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

RNs: recém-nascidos

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____



Consenso Clínico

“Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido”

Código

Pág. 15 / 16

10. Referências:

1. Ross MB, Alarcón P. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Neoreviews* 2013;14:e83-88.
2. Louis D, More K, Oberi S, Sha PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of Newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F325-F331.
3. Smits-Wintjens V et al. Intravenous Immunoglobulin in Neonates With Rhesus Hemolytic Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2011; 127:680-686.
4. Corvaglia L et al. Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(12): 2782–2785.
5. Beken S. et al. Intravenous Immunoglobulin G Treatment in ABO Hemolytic Disease of the Newborn, is it Myth or Real? *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30(1):12–15.
6. Santos MC et al. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion* 2013; 53:777-782.
7. Elalfy M. et al. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—a prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2011; 170:461–467.
8. Matthews DC, Glader B. Erythrocyte Disorders in Infancy. In: Avery's Diseases of the Newborn. Elsevier Saunders, 2012; 1087-1092.
9. Patel S. Diagnosis and treatment of Immune-Mediated and Non-Immune Mediated Hemolytic Disease of the Newborn. In: Neonatology: Questions and Controversies. Elsevier Saunders, 2012: 75-88.
10. Luchtman-Jones L, Wilson DB. Hematologic Problems in the fetus and newborn. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-perinatal Medicine. Elsevier Mosby, 2011: 1312-1315.
11. Valério M, Aguiar M. Doença Hemolítica Imune do Recém-nascido. In: Manual Prático de Neonatologia. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE, 2012: 159-162.
12. Calhoun DA. Postnatal diagnosis and management of alloimmune haemolytic disease of the newborn. Last Updated Mar 05, 2014. Acessível em: <http://www.uptodateonline.com>
13. Neonatal Jaundice. NICE clinical guideline 98;2010. Acessível em: <http://www.guidance.nice.org.uk/cg98>
14. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
15. Rath M et al. Postnatal outcome in neonates with severe Rhesus c compared to Rhesus D hemolytic disease. *Transfusion* 2013; 53:1580-1585.
16. Towns D et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by an antibody to a low-prevalence antigen, anti-SARA. *Transfusion* 2011; 51:1977-1999.
17. Negi G, Singh G. Anti Rh Hemolytic Disease due to Anti C Antibody: Is Testing for Anti D Antibodies Enough? *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012; 28(2):121–122.

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/__
		Validade até: __/__/__



Consenso Clínico

“Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido”

Código

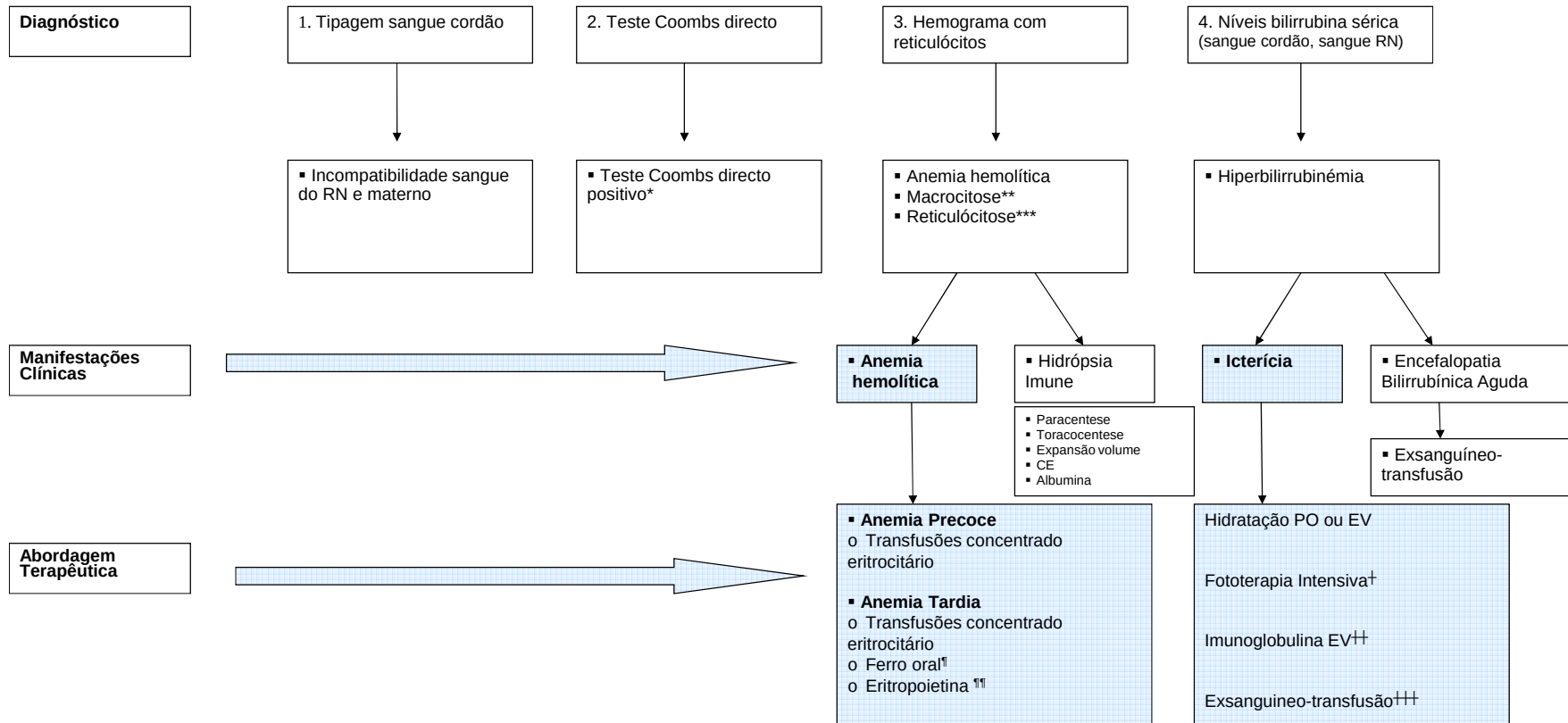
Pág. 16 / 16

18. Rath M. et al. Iron status in infants with alloimmune haemolytic disease in the first three months of life. *Vox Sanguinis* 2013; 105, 328–333.
19. Venkatnarayan K. et al. Phenobarbitone in Rh Hemolytic Disease of the Newborn: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics* 2013; 1-7.
20. Geaghan SM. Diagnostic Laboratory Technologies for the Fetus and Neonate with Isoimmunization. *Semin Perinatol* 2011; 35:148-154.
21. Illanes S. Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. *Prenat Diagn* 2010; 30: 668–673.
19. Armoni C. et al. An easy and efficient strategy for KEL genotyping in a multiethnic population. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013; 35(2):99-102.
22. DoVc-Drnovšek T. Reliable Determination of Fetal RhD Status by RHD Genotyping from Maternal Plasma. *Transfus Med Hemother* 2013; 40:37–43.
23. Clausen FB. Integration of non-invasive prenatal prediction of fetal blood group into clinical prenatal care. *Prenatal diagnosis* 2014; 34:409-415.

Edição n.º 1 / 2014	Categoria: 2 – clínico, técnico, ou terapêutico	Aprovado em __/__/____
		Validade até: __/__/____

Anexo 1

Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido



* Teste Coombs fracamente positivo ou negativo na aloimunização ABO. Pode ser positivo após profilaxia materna com Ig anti-RhD.

** Possibilidade de microesferócitose na aloimunização ABO.

*** Reticulocitose pode atingir os 30%.

† 3-6 mg/kg †† Ausência de evidência científica significativa que suporte a sua utilização.

† Luz de elevada radiância ($\geq 30 \mu W/cm^2/nm$). Consultar tabelas.

†† Se bilirrubina total sérica a aumentar apesar de fototerapia intensiva ou a 2-3 mg do nível de exsanguíneo-transfusão. Não recomendada para utilização profilática. Dose: 0.5-1g/kg EV, perfusão em 2h. Pode repetir 12 horas após primeira administração.

††† Consultar tabelas. Considerar se acima dos valores de exsanguíneo-transfusão apesar de hidratação EV, fototerapia intensiva e Imunoglobulina EV, ou se aumento de bilirrubina total sérica