

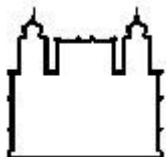
**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL RhD: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL

Cynthia Amaral Moura Sá Pacheco

Rio de Janeiro

2013



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira**

DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL RhD: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL

Cynthia Amaral Moura Sá Pacheco

Dissertação de Doutorado apresentada com pré-requisito para obtenção do Título de Doutor na Pós Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz

Orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira
Co-orientadora: Joyce Mendes de Andrade Schramm

Rio de Janeiro

2013

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

P115d Pacheco, Cynthia Amaral Moura Sá
Doença Hemolítica Perinatal RhD: um problema de saúde pública no

Brasil. Cynthia Amaral Moura Sá Pacheco/ Rio de Janeiro, 2013.

96f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança) – Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

Orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira

Coorientadora: Joyce Mendes de Andrade Schramm

Bibliografia: f. 76-81

1. Saúde Pública - Brasil. 2. Isoimunização Rh. 3. Recém-nascido I. Título.

CDD 22.ed. 618.326

“...Os direitos humanos são de interesse universal porque ansiar pela liberdade, igualdade e dignidade é inerente à natureza dos seres humanos e todos têm direito a essas qualidades. Queiramos ou não, nascemos neste mundo fazendo parte de uma grande família: ricos ou pobres, instruídos ou não, advindos de nações, ideologias e credos distintos ou não, em última análise, cada um de nós é apenas um ser humano como qualquer outro. Todos desejam a felicidade e nenhum de nós quer sofrer...”

Dalai Lama

Agradecimentos

Aqueles que já participavam da minha vida, acreditaram e que me ajudaram a trilhar estes quatro anos, que são minha família e minha fiel orientadora Dra. Maria Elisabeth Lopes Moreira.

Aqueles que eu conheci nesta jornada, e com quem aprendi coisas que nunca imaginei, que são Márcia Pinto e Fátima Costa e de uma forma muito especial, a Dra. Joyce a quem considero como uma grande Amiga e Parceira.

Aqueles que me ajudaram de forma indireta permitindo que muitas vezes me ausentasse do trabalho para me dedicar à tese, principalmente a Dra. Claudia Neves, Dra. Carla Nasser e Dr. João Henrique e a todo Departamento de Neonatologia.

Aqueles que me ajudaram, de uma forma incondicional, para a análise estatística desta tese que são Luís Cláudio da Paixão Lobato e Raolino Sabino da Silva

Aqueles que fizeram um cafezinho, na hora certa, e me proporcionaram uma conversa mais leve para poder voltar a escrever: Nazaré, Jackline, Karla, Marcelle e Roberta.

A toda equipe da Pós Graduação da Criança e da Mulher do Instituto Fernandes Figueira por me dar esta oportunidade e pela paciência no final desta Dissertação.

A uma grande Amiga Dra. Olga Bomfim que mesmo sem participar ativamente na construção desta dissertação, ajudou-me com suas palavras de apoio e carinho.

RESUMO

DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL RHD: UMA PROPOSTA METODOLÓGICA PARA ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL RHD NO BRASIL

Introdução: A Doença Hemolítica Perinatal RhD (DHPN-RhD) é uma patologia decorrente da Aloimunização de mulheres Rh negativo, que acomete fetos e recém-nascidos, e tem como consequência anemia, hiperbilirrubinemia severa, morte e Kernicterus. Apesar da existência de profilaxia contra a Aloimunização Materna a DHPN-RhD ainda continua sendo um problema de saúde pública em muitos países em desenvolvimento. No Brasil não há evidências diretas da extensão do problema.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo propor uma metodologia para análise da distribuição da DHPN-RhD no Brasil e nas Regiões.

Método: Foram calculados os casos incidentes a partir da media de internação no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), entre de 2007-2010, por Unidade Federada utilizando os códigos de CIDs 10^a rev relacionados à DHPN-D: P550; P560; P570. As análises iniciais apontaram para um sub-registro. Após um consenso de especialistas foram reconsiderados os seguintes códigos: P550, P558; P560; P569; P570; P579; P588 e 50% dos casos de P599 e os casos incidentes foram recalculados.

Resultados: Considerando apenas os CIDs relacionados a DHPN encontramos uma taxa de 0,18 casos por 1000 nascidos vivos, bem inferior aquela encontrada em países desenvolvidos (1 caso para cada 1000 nascidos vivos). Após revisão dos CIDs e consenso de especialistas esta taxa foi de cinco casos para cada 1000 nascidos vivos. Essas taxas foram inferiores nas regiões Norte e Nordeste e mais que o dobro delas nas regiões Sul e Sudeste, provavelmente por subnotificação ou óbitos não registrados. A região Centro-Oeste apresentou taxa média em relação as outras Macrorregiões.

Conclusões: No Brasil ainda existe uma alta incidência de recém-nascidos acometidos de DHPN-RhD indicando falhas na aplicação dos protocolos anti-RhD, falhas no diagnóstico Pré-natal e devido à alta incidência de Kernicterus encontrada falha na assistência e diagnóstico pós-natal.

Descritores: Saúde Publica Isoimunização Rh, recém-nascido.

ABSTRACT

Introduction: The Rhesus haemolytic disease (RHD) is a condition resulting from Alloimmunization of Rh negative women, which affects fetuses and newborns, can develop anemia, severe hyperbilirubinemia, kernicterus and death. Despite the existence of prophylaxis with anti-Rh(D) specific immunoglobulin, against Alloimmunization, the RHD still one public health problem in many developing countries. In Brazil there is no direct evidence of the extent of the problem.

Objective: This study proposes a methodology for analyzing the distribution of DHPN-RhD in Brazil and the Regions

Method: The incident cases were calculated from the average hospital stay in the Hospital Information System of Brazil (SIH / SUS), between 2007-2010, for Unit Federated, using codes of International Classification Disease (CIDs 10th rev) related with RHD : P550, P560, P570. Initial analyzes indicated a sub-record. After a consensus of experts were reconsidered the following codes: P550, P558, P560, P569, P570, P579, P588 and 50% of cases of P599 and incident cases were recalculated.

Results: Considering only the CIDs related DHPN we found a rate of 0.18 cases per 1000 live births, below that found in developed countries (1 case per 1000 live births). After reviewing the CIDS and expert consensus were found a rate of five cases per 1000 live births, with lower values in the North and Northeast and more than double these values in the South and Southeast probably underreporting or unrecorded deaths. The Midwest region showed average compared to other regions.

Conclusions: In Brazil there is a high incidence of affected infants with RhD indicating failure to recognize in the application of anti-RhD protocols, failure of diagnosis and due to the high incidence of kernicterus found, failure care and postnatal diagnosis.

MeSH Descriptor: Public Health, Rh Isoimmunization, newborn

RESUMO

CARGA DA DOENÇA HEMOLÍTICA RhD NO BRASIL

Introdução: A Doença Hemolítica Perinatal RhD (DHPN-RhD) é decorrente da passagem transplacentária de anticorpos maternos anti Rh positivo causando hemólise no feto e recém-nascido. Este processo pode ser prevenido pela administração de imunoglobulina anti-Rh D, no entanto, quando instalada, é irreversível. Os pacientes afetados poderão desenvolver anemia e icterícia que se não tratadas adequadamente, levam a dano cerebral irreversível, clinicamente conhecido como Kernicterus ou morte. Apesar da existência de profilaxia adequada, a DHPN-RhD ainda é prevalente no Brasil, mas não é considerada para cálculo nos Estudos de Carga de Doença. Considerando que ela possa representar uma fração importante da morbidade e mortalidade perinatal e neonatal este trabalho propõe o cálculo da carga da DHPN-RhD no Brasil

Objetivo: Calcular a Carga da DHPN-RhD no Brasil e Regiões do País

Método: O indicador utilizado neste estudo foi o número de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade DALY (Disability Adjusted Life Years). O número de DALY foi calculado a partir da soma de duas parcelas: Anos de Vida Perdidos por Morte Prematura (YLL - Years of Life Lost,) e os Anos de Vida Perdidos devido à Incapacidade (YLD - Years Lived with Disability. Os dados para o cálculo do YLL foram obtidos através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS). No processo de estimação do YLD, foram utilizados, como parâmetros clínicos epidemiológicos, os casos incidentes, a duração e o peso médio das incapacidades. O número de casos incidentes calculados através da análise do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). No caso da DHPN-RhD sem sequelas a duração considerada foi de até 30 dias. Devido à gravidade do Kernicterus, considerou-se como duração 50% da expectativa de vida estimada para o País e para as macrorregiões. Para avaliar as estimativas dos pesos das incapacidades optou-se utilizar o peso 0,894 para os casos de DHPN-RhD sem sequelas e 0,459 para os casos de Kernicterus, considerando as sequelas neurológicas relacionadas ao quadro.

Resultados: A DHPN-RhD possui as menores taxas de DALY em todas as regiões do País comparando com os outros eventos perinatais. As regiões Norte e Nordeste tiveram as maiores taxas para todos os eventos neonatais com exceção da DHPN-RhD cuja segunda maior taxa foi a da região Sul. Quando analisados o componente YLL, as maiores taxas estão nas regiões Norte e Nordeste e a menor no Sudeste. Em relação ao YLD, observa-se uma inversão em relação aos valores encontrados para o componente YLL, isto é, as maiores taxas foram aquelas das regiões Sudeste e Sul.

Conclusão: Apesar de a Carga da DHPN-RhD no Brasil ser muito inferior aos outros eventos perinatais ele demonstra uma herança histórica de ausência de investimentos no Norte e Nordeste como demonstrado em nosso trabalho, onde o risco de morrer por DHPN-RhD é maior que nas regiões Sul e Sudeste. Assim, para o declínio da DHPN-RhD no nosso país há necessidade de melhorar a assistência perinatal e também de um reconhecimento político da contingência dessas desigualdades regionais e da necessidade de priorizar a profilaxia ao invés de tratamento.

Descritores: Carga de Doença, Saúde Pública, Isoimunização RhD

ABSTRACT

Introduction: Rhesus Haemolytic Disease (RHD) occurs due passage of maternal antibodies anti RhD by placenta causing hemolysis in fetus and newborn. This can be prevented by administration of anti-Rh D immunoglobulin, however, when installed, is irreversible. Affected patients may develop anemia and jaundice which if not treated, lead to irreversible brain damage known as kernicterus or death. Despite the existence of appropriate prophylaxis to RhD-DHPN is still prevalent in Brazil, but is not considered for calculating the Burden of Disease Study. Whereas it may represent an important fraction of perinatal morbidity and mortality and neonatal this paper proposes calculation the burden of Rhesus Haemolytic Disease in Brazil

Objective: To calculate burden of Rhesus Haemolytic Disease in Brazil and Macroregions

Methods: The indicator used in this study was the number of years of life lost disability-adjusted DALY (Disability Adjusted Life Years). The number of DALYs was calculated from the sum of two components: Years of Life Lost to Premature Death (YLL-Years of Life Lost) and Years of Life Lost due to Disability (YLD - Years Lived with Disability. Data for the calculation of YLL was obtained through the Information System (SIM / DATASUL.) In the process of estimation of YLD were used as clinical epidemiological incident cases, the length and weight of disabilities. The number of incident cases calculated through analysis of the Hospital Information System of the Unified Health System (SIH-SUS). In the case of RhD without sequelae was considered the duration of up to 30 days due but to the severity of kernicterus it was considered as 50% of the duration estimated life expectancy. To evaluate the estimates of the weights of disabilities we use the weight to 0,894 cases of RHD without sequelae and 0.459 for cases of kernicterus considering neurological sequelae.

Results: RHD has the lowest rates of DALYs in all regions of the country compared to other perinatal events. The North and Northeast had the highest rates for all events with the exception in the South were the rates RHD DALYS was the second highest. When analyzed the component YLL rates are the highest in the North and Northeast and the lowest rate in the Southeast. Regarding the YLD observed a reversal of the values found for the YLL component is the highest rates were those from Southeast and South

Conclusion: Despite the burden of RhD Hemolytic Disease Perinatal in Brazil is much lower than the other perinatal events there is a historical legacy of lack of investment in the North and Northeast as demonstrated in our work where the risk of dying from DHPN-RhD is higher than in the South and Southeast. So for the decline of DHPN-RhD in our country there is a need to improve perinatal care and also a political recognition of the contingency of these regional inequalities and the need to prioritize the prevention rather than treatment.

MeSH: Burden Disease, Public Health, Rh Isoimmunization

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BERA	Potencial evocado auditivo
GBD	Carga Global de Doença
CID	Classificação Internacional Doenças
DALY	Disability adjusted life year
DHPN-RhD	Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh- D
EXT	Exsanguíneotransusão
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OMS	Organização Mundial de Saúde
Rh	Rhesus
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde.
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIM	Sistema de Informações Mortalidade do Sistema Único de Saúde
SINASC	Sistema de Informação de Nascidos Vivos do Ministério da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UF	Unidade Federada
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
TIU	Transusão intra útero
YLD	Years Lost due to Disability
YLL	Years of Life Lost

SUMÁRIO

	RESUMO	7
	ABSTRACT	8
	LISTA DE ABREVIATURAS	9
1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA	13
3	OBJETIVOS	14
3.1	OBJETIVO GERAL	14
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
4	REFERENCIAL TEÓRICO	15
5	ARTIGO PUBLICADO: Eventos adversos associados à exsanguíneotransusão na doença hemolítica perinatal: experiência de dez anos	37
6	ARTIGO SUMETIDO PUBLICAÇÃO: Doença Hemolítica Perinatal RhD: Uma proposta metodológica para análise da distribuição da Doença Hemolítica Perinatal RhD no Brasil	43
7	ARTIGO NÃO PUBLICADO: Carga da Doença Hemolítica Rh-D no Brasil	59
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
9	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
10	ANEXOS	87

1- INTRODUÇÃO

A Doença Hemolítica Perinatal pelo fator RhD (DHPN-RhD) é uma patologia imunológica causada pela presença de anticorpos maternos anti RhD (Aloimunização RhD) que destroem as hemácias fetais e do recém-nascido (RN). A anemia e o aumento da bilirrubina sérica, decorrentes do processo hemolítico exagerado, são responsáveis pelo curso clínico da doença. As principais morbidades associadas a esta doença são: anemia, icterícia, hidropisia, encefalopatia bilirrubínica aguda, kernicterus, e morte ¹.

Apesar de há 40 anos atrás a DHPN-RhD ser quase sinônimo de patologia neonatal grave, com o advento da profilaxia anti RhD e de novas terapias para abordagem intra e extrauterina, sua incidência e a gravidade foram modificadas. ²

Nos países desenvolvidos, incidência de Aloimunização RhD e DHPN-RhD é baixa e as publicações estão voltadas para estudos de custo-efetividade em relação à profilaxia (número de doses mais custo efetivas), genotipagem de DNA fetal presente no sangue materno e produção industrial da Imunoglobulina. ^{3,4}

Embora vários estudos confirmem a eficácia e a segurança da profilaxia com Imunoglobulina anti-Rh D, a prevalência da DHPN-RhD no Brasil é alta e objeto de preocupação. ⁵ Estudos brasileiros ratificam esse cenário e demonstram a existência de falhas na aplicação dos protocolos de profilaxia como a principal causa. ^{6,7,8}

A gravidade deste cenário não se deve apenas a doença. As oportunidades perdidas na administração da profilaxia e as dificuldades de acesso aos serviços de saúde implicam outros problemas que acarretam um maior custo para o Sistema Único Saúde (SUS). O primeiro se refere à necessidade de um pré-natal especializado para as mulheres Aloimunizadas e estruturas complexas para o acompanhamento do feto e do

recém-nascido acometido.^{3,4} O segundo é a necessidade de capacitação das equipes, nas redes ambulatorial e hospitalar, para possibilitar um diagnóstico rápido e correto. Agravando este cenário há o fato de que a Aloimunização materna é irreversível, e uma vez ocorrido toda prole Rh positiva desta gestante será acometida.^{8,9}

Outro aspecto é o bem estar do recém-nascido e o de sua mãe. Apesar de a Aloimunização materna não causar nenhuma sintomatologia clínica na mãe, a Doença Hemolítica no feto e recém-nascido tem implicações a curto e longo prazos.^{3,10,11}

Esse quadro está relacionado ao risco de vida do feto e do recém-nascido e ao grande número de procedimentos terapêuticos aos quais são submetidos. A hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI) introduz o bebê em um ambiente inóspito, onde a exposição intensa a estímulos nociceptivos, como o estresse e a dor, são frequentes. Ruídos, luz intensa e contínua, bem como procedimentos clínicos invasivos, também são constantes nessa rotina.¹² Associadas estão as comorbidades consequentes ao tratamento aos quais são submetidos apesar de todo avanço atual no cuidado do feto e do RN com DHPN-RhD.^{10,11} As morbidades, após a alta hospitalar, estão relacionadas principalmente às sequelas no neurodesenvolvimento e aos custos associados ao acompanhamento.¹⁰

Em relação à gestante, o impacto no seu bem estar associa-se não só à ansiedade causada pelo acompanhamento contínuo de uma gestação de alto risco para o feto e recém-nascido, mas também pela possibilidade do desenvolvimento de outros anticorpos quando são submetidas à TIU, o que aumenta ainda mais o risco fetal em gestações posteriores.^{3,13,14}

Um fato agravante é a profilaxia ser mais custo efetiva do que o manuseio necessário para doença instalada, porém não há estudos nacionais que estimem os custos e consequências para o SUS provenientes do consumo dessas tecnologias.

2- JUSTIFICATIVA

Em países desenvolvidos a mortalidade e sequelas pela DHPN-RhD, não são mais consideradas um problema de saúde pública.^{3,4} No Brasil, não existe até o momento, evidência direta da extensão do problema, porque as publicações nacionais sobre DHPN-RhD e Aloimunização materna estão relacionadas principalmente ao diagnóstico e tratamento.

Considerando todos os aspectos relacionados aos riscos, sequelas e mortalidade associados à DHPN-RhD, alto custo da doença para o SUS e para a sociedade, além das conseqüências para o bem estar dos pacientes e dos familiares, considerar melhorias apenas no diagnóstico e tratamento da doença não é o suficiente.

Conhecer a situação epidemiológica e a Carga da DHPN-RhD no nosso País pode ajudar a quantificar tal problema e, baseados nessas evidências, tomar decisões relativas à estratégia de prevenção de uma forma mais abrangente. Melhorar a eficiência no uso de recursos destinados à saúde dessas gestantes e de seus recém-nascidos, sob os princípios normativos da efetividade, justificam a realização deste trabalho.

3- OBJETIVOS

3.1- OBJETIVO GERAL

3.1.1 Analisar a situação epidemiológica da DHPN- RhD no Brasil

3.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

3.2.1 Descrever os Eventos Adversos associados à Exsanguineotransusão

3.2.2 Estimar através do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema única de Saúde (SIH-AIH SUS) o número de casos internados no período entre 2007-2010.

3.2.3 Calcular a Carga da Doença Hemolítica Perinatal Rh-D no Brasil

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 DHPN – NOMENCLATURA

A Doença Hemolítica Perinatal tem, provavelmente, sua primeira descrição em 1609 pela parteira Loyse Bourgeois, na França, ao relatar um parto gemelar de uma mãe que 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.¹⁵ Em 1932, Diamond, Blackfam e Batty unificaram todos esses quadros em uma única entidade que denominaram de Erythroblastosis foetalis. Smith, posteriormente, denominou-a Doença Hemolítica do feto e recém-nascido.¹⁵ Tendo em vista a abrangência dos conhecimentos sobre ela o termo mais usado no momento é Doença Hemolítica Perinatal.¹⁵

4.2 DHPN - FISIOPATOLOGIA

As células do sangue humano carregam muitos antígenos de superfície. Os mais importantes pertencem ao sistema ABO e Rhesus (Rh). O sistema Rh consiste de várias proteínas, sendo o antígeno “D” o mais relevante. Pessoas que têm esse antígeno são consideradas Rh positivo e aqueles que não o possuem, Rh negativo. Tanto o sistema ABO como Rh são geneticamente determinados e por isso o feto pode herdar o tipo sanguíneo da mãe e do pai.¹

Quando pessoas com tipo sanguíneo Rh negativo são expostas a qualquer quantidade de sangue Rh positivo, seu organismo poderá gerar uma reação imunológica chamada de Aloimunização RhD. Tal exposição pode ser após transfusão sanguínea, contato com seringas contaminadas ou durante uma gestação de fetos Rh positivos (hemorragia feto materna).⁹

Esse processo não provoca neles qualquer quadro clínico¹⁶, porém, no caso específico de mulheres gestantes, a gravidade consiste que os anticorpos são capazes de atravessar a barreira placentária, causando a destruição das hemácias fetais (hemólise) e, conseqüentemente, anemia fetal.^{1,2,9} Essa reação imunológica desenvolve-se ao longo de semanas, após a exposição, e é inicialmente constituída por anticorpos IgM, que não atravessam a barreira placentária. A resposta secundária desencadeia-se, após uma segunda exposição ao antígeno (segunda gestação), desenvolve-se em dias, e é constituída por IgG, que atravessa a barreira placentária.¹⁶

No caso de gestações de fetos Rh positivos, a passagem de hemácias fetais para a circulação sanguínea materna (hemorragia feto materna) ocorre em 3% das gestantes no primeiro trimestre, em 12% no segundo trimestre, em 45% no 3º trimestre, e, em 64% dos casos, imediatamente após o parto. Além disso algumas condições também aumentam a presença de hemácias fetais, na circulação sanguínea materna, tais como aborto espontâneo ou terapêutico, gravidez ectópica, realização de procedimentos durante a gestação, como amniocentese, cordocentese e amostra de vilo coriônico.^{9,16}

Os anticorpos maternos anti-D atravessam a placenta, a partir de 12 semanas de gestação e destroem as hemácias fetais D positivas (Rh positivo). Muito raramente, a hemólise poderá ocorrer na primeira gestação. O mais frequente é ocorrer imunização na primeira gestação e a hemólise nas gestações posteriores.^{1,15}

Mesmo após o nascimento, os anticorpos no sangue do recém-nascido, transmitidos pela mãe no período intraútero, continuam causando hemólise, visto que possuem uma meia vida de 90 dias.¹⁵

4.3 DHPN - EPIDEMIOLOGIA

A DHPN-RhD em recém-nascidos já foi uma das maiores causas de mortalidade e incapacidades e é raramente vista em países desenvolvidos nos dias atuais (é descrito uma incidência de 1 caso para cada 1000 nascidos vivos).^{3,4}

Antes de 1945, 50% dos fetos com doença hemolítica desenvolviam Kernicterus ou hidropsia fetal. Nesse período, a introdução da exsanguíneotransfusão, reduziu a mortalidade perinatal em 25%. Além disso, a introdução de práticas como a indução do parto pré-termo, o estudo do líquido amniótico por espectrofotometria, a transfusão fetal intraperitoneal e a transfusão fetal intravascular, também contribuíram para a diminuição da mortalidade e sequelas da DHPN-RhD.¹¹

Todavia, a única forma de reduzir a mortalidade perinatal de forma eficiente é prevenindo a Aloimunização Rh(D), ou seja, diminuindo a sua incidência^{9,16,17}

4.4 DHPN - DIAGNÓSTICO

A ligação entre DHPN-RhD e a Incompatibilidade Rh começa com a publicação em 1939 de Levine e Stetson. Esses autores descreveram uma reação pós transfusional em uma mulher após o parto de um recém-nascido hidrópico.^{11,15,18} Devido à hemorragia após o parto, essa mulher precisou receber transfusão sanguínea, cujo doador foi seu esposo, apresentando, em seguida, uma grave reação transfusional. Os

autores demonstraram que a mulher tinha um anticorpo que aglutinava as células de seu esposo. A partir desse fato, aventou-se a hipótese de que aqueles anticorpos foram formados pela exposição ao sangue do feto hidrópico que ela gerava, ou seja, por antígenos herdados pelo pai.^{19,20}

Em 1941, LEVINE et al, comprovaram essa hipótese, usando soro anti-Rh de Landsteiner e Wiener, e puderam determinar que a paciente referida acima era Rh negativo e que tinha um anticorpo anti-Rh que aglutinavam as hemácias de seu esposo e filho, demonstrando, então, a etiologia da enfermidade.²⁰

Em 1945, Coombs, Race e Mourant, com a finalidade 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 reconhecidas como Prova de Coombs.²¹

Entretanto em 1954, Chown, ao examinar o sangue de uma mãe que deu a luz a um feto extremamente anêmico, encontrou na amostra hemácias fetais abundantes. Dessa maneira, descobriu-se que as mulheres eram sensibilizadas por transfusão feto-materna. Foi constatada, então, a associação entre as hemácias fetais e estimulação dos anticorpos maternos.²² Foi também demonstrada a ocorrência de hemorragia feto-materna próxima 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 à eluição ácida e permitiu comprovar-se a presença de hemácias fetais na circulação materna, durante a gestação e após o parto.²³

Além dos exames de Coombs Indireto para identificação da gestante Aloimunizada e o teste de Kleihauer para quantificação da hemorragia feto-materna, a ultra-sonografia tem-se mostrado como um método de diagnóstico importante, principalmente para formas graves da doença. Ela deve ser seriada e permite a observação de sinais sugestivos e evolutivos do comprometimento fetal, como espessamento e perda da estrutura placentária (edema), sinal de duplo contorno da bexiga fetal (ascite inicial), aumento da circunferência abdominal fetal (hepatoesplenomegalia), derrame pericárdico e pleural, polidramnia.²⁴

O exame morfométrico do feto associado à Dopplerfluxometria tem-se mostrado um método importante para avaliação fetal na DHPN-RhD. No feto anêmico, o fluxo sanguíneo fetal é desviado preferencialmente para o cérebro para assegurar a oxigenação cerebral adequada. As variações do pico da velocidade de fluxo na artéria cerebral média estão relacionados ao hematócrito fetal. Utiliza-se a curva de Mari et al. para classificar os fetos em 4 grupos de conduta e prognóstico distintos.²⁵ O grupo A (onde há velocidade na artéria cerebral média mais aumentada) indica tratamento fetal imediato. A classificação, dentro dos grupos B, C e D, determina o intervalo de repetição do exame (de acordo com cada grupo).²⁵

4.5 DHPN- QUADRO CLÍNICO

Após a exposição anticorpos maternos anti-D atravessam a placenta na gravidez seguinte a partir de 12ª semana de gestação e destroem as hemácias fetais D positivas (Rh positivo)¹. O quadro clínico e a gravidade da doença variam de acordo com o tipo de anticorpo produzido, seu nível no sangue materno e duração da exposição do feto^{2,9}, além diretamente do grau de hemólise, da capacidade eritropoiética e do tratamento

aplicado intra-útero. Os achados diagnósticos são anemia, icterícia, hepatoesplenomegalia e hidropisia fetal nos casos severos.

A anemia começa no período fetal e dependendo do grau de hemólise, se não for revertida por transfusões intraútero, o quadro evolui para hidropisia fetal. Esse quadro resulta em hipóxia, falência cardíaca congestiva e da hipoproteïnemia secundária à disfunção hepática. A hematopoiese extramedular, que é um mecanismo compensatório à anemia intensa, pode levar à hipertensão porta e ascite. O dano endotelial e perda de proteínas para o espaço extravascular resultam em acúmulo de fluidos em várias cavidades corporais, mas a maioria dos pacientes tem volume intravascular normal. Em geral, a hidropisia não é observada até o nível de hemoglobina cair abaixo de 4g/dl (Htc < 15%).^{2,10,26}

A icterícia é caracterizada pela coloração amarelada da pele e mucosas devido ao aumento dos níveis de bilirrubina no organismo do recém-nascido (Hiperbilirrubinemia). A bilirrubina é o principal produto do metabolismo do grupo heme da hemoglobina e, neste caso, seu acúmulo é devido à destruição excessiva das hemácias pelos anticorpos maternos.²⁶ Ela, tipicamente, manifesta-se nas primeiras 24 horas de vida com rápido aumento do nível sérico de bilirrubina indireta. Ocasionalmente, um discreto aumento de bilirrubina direta está presente devido à disfunção hepática nos pacientes com doença hemolítica grave².

No feto, a placenta funciona como um bom depurador da bilirrubina, mas caso o tratamento não seja instituído prontamente após o nascimento, o acúmulo de bilirrubina pode ultrapassar a barreira hematoencefálica e levar a impregnação do cérebro, especificamente nos núcleos da base. O quadro é tipicamente designado como kernicterus.^{2,15,26,27}

Kernicterus é o termo patológico para descrever a coloração amarelada nos núcleos da base no cérebro, mas também é rotineiramente usado para os achados clínicos associados. O termo Encefalopatia Bilirrubínica também é um termo comumente utilizado para descrever os achados clínicos característicos da impregnação bilirrubínica no cérebro.^{10,26} Evidências laboratoriais características são anormalidades nas regiões subtalâmicas e globo pálido visualizadas através da ressonância magnética e alterações no Potencial evocado auditivo (BERA). Tais alterações podem posteriormente, normalizar após a retirada da bilirrubina por exsanguíneotransfusão. Nessa fase o lactente pode desenvolver febre e choro agudo característico. A hipertonia é manifestada por arqueamento do pescoço e tronco (opistótono). Na fase avançada, o dano do sistema nervoso central é irreversível e é caracterizada por opistótono, choro estridente, dificuldade para alimentar-se, apnéia, febre, estupor e coma, algumas vezes, convulsões e morte.^{10,27}

Normalmente, após a segunda semana de vida, o lactente já é capaz de metabolizar prontamente a bilirrubina produzida e raramente se observa icterícia importante após esse período. Porém, o processo hemolítico continua, e a anemia pode ainda se desenvolver colocando o recém-nascido em risco de precisar de transfusões. A anemia, nesse período, é tipicamente hiporregenerativa (baixa quantidade de reticulócitos são encontrados neste período) e isso se deve principalmente às transfusões realizadas durante o tratamento¹⁵. A forma crônica de Encefalopatia Bilirrubínica caracteriza-se por paralisia cerebral atetóide, disfunção auditiva, displasia do esmalte dentário, paralisia do olhar conjugado e retardo mental. Geralmente o quadro é precedido pelos sintomas descritos de Encefalopatia aguda.^{2,10,26,27}

4.6 DHPN - TERAPÊUTICA:

4.6.1- Transfusão intraútero e Exsanguíneotransfusão:

Em 1940, DIAMOND et al, desenvolveram técnicas para identificar e quantificar o fator Rh no soro das mães e de seus filhos afetados. Eles descreveram que esses anticorpos causavam uma anemia severa nos recém-nascidos e que eles não apresentavam melhora importante do quadro com a transfusão de sangue Rh positivo.²⁸ Em 1941, depois que o fator Rh foi descoberto, LEVINE et al. sugere o uso de sangue Rh negativo para transfusão desses recém-nascidos, porém a redução da alta taxa de mortalidade destes recém-nascidos foi modesta.¹¹

Em 1944, WIENER começou a discussão de que se o sangue do recém-nascido afetado pudesse ser trocado muitos desses anticorpos seriam removidos. Este procedimento foi chamado de transfusão de troca ou exsanguíneotransfusão.¹¹

A exsanguíneotransfusão era, inicialmente, realizada por uma técnica difícil, através da retirada de sangue através do seio sagital. Diamond sentiu-se “atraído” pela grande veia umbilical e usando cateteres plásticos, que estavam sendo testados por neurocirurgiões do *Children's Hospital*, transformou a exsanguíneotransfusão em um procedimento mais seguro. Em apenas 15 meses, ocorreu uma dramática redução na taxa de mortalidade em recém-nascidos severamente afetados.¹¹ Um problema final permanecia: o que fazer com as mortes intrauterinas? Muitos fetos que apresentavam hidropisia eram natimortos ou morriam logo após o parto. Tendo em vista que 50% dessas mortes fetais ocorriam, entre 32-34 semanas de gestação, a indução do parto até 35 semanas, seguida de exsanguíneotransfusão, poderia ser um procedimento que salvaria muito desses recém-nascidos afetados. Nessa época, apesar do estabelecimento

de critérios para interrupção precoce do parto, para prevenir mortes fetais, o benefício foi pequeno.^{11,29}

Em 1965, LILEY et al. desenvolveram um método para avaliar, através da espectrofotometria do líquido amniótico, os pacientes que tinham riscos de morrer intra-útero. LILEY também foi o primeiro a introduzir o conceito de transfusão intra-útero (TIU). Enquanto trabalhava na Nova Zelândia, ele observou que a infusão de concentrado de hemácias 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 intraperitoneal também poderia ser usada para transfundir fetos extremamente anêmicos.³⁰

Como a ultrassonografia ainda não era viável, naquela época, esse procedimento era guiado por radiografias e fluoroscopia. Somente, em 1975, a ultrassonografia foi usada em conjunção com a TIU. O próximo avanço nessa técnica ocorreu em 1981, quando a transfusão intraútero foi feita através da inserção de agulha diretamente no vaso fetal. Atualmente, a transfusão intraútero usa a veia umbilical ou a porção intra-hepática da veia umbilical como escolha.³¹ A infusão de concentrado de hemácias no feto é, hoje em dia, uma das técnicas de maior sucesso para terapia intraútero e não há dúvidas de que tal procedimento tem contribuído para sobrevivência de fetos extremamente anêmicos.^{12,13}

Após o nascimento, a exsanguíneotransfusão é, atualmente, a medida mais eficaz para o tratamento da DHPN-RhD. Ela consiste na substituição do sangue, através da veia umbilical do recém-nascido pelo sangue de um doador e é realizada para prevenir os efeitos tóxicos da bilirrubina, corrigir a anemia e retirar os anticorpos circulantes, na tentativa de diminuir a hemólise. Apesar de a exsanguíneotransfusão ser considerada um procedimento seguro, ela não é isenta de riscos, com índices de

morbidades como plaquetopenia e distúrbios hidroeletrolíticos em torno de foi 22,7% e a mortalidade de 0,7%.^{31,32,33}

4.6.2- Fototerapia

A fototerapia é considerada, hoje em dia, um dos recursos mais importantes para tratamento da DHPN pelo fator Rh.^{10,33} Vários estudos multicêntricos comprovam sua eficácia e segurança para diminuir a bilirrubina.³⁴ Isso pode ser visto pela dramática redução no número de exsanguíneotransfusões, após a introdução da fototerapia em diferentes instituições.³³ O mecanismo de ação da fototerapia se dá através de utilização da energia luminosa para mudar o formato e a estrutura da bilirrubina, convertendo as moléculas, que podem ser eliminadas pelos rins e fígado, sem sofrerem modificações metabólicas, ou seja, que podem ser eliminadas sem necessidade de conjugação.^{35,36} Dessa forma, é possível diminuir a concentração da bilirrubina circulante mesmo quando o mecanismo de conjugação da molécula de bilirrubina no fígado é deficiente.^{35,36}

A fototerapia, atualmente, é considerada o tratamento inicial para os casos de hiperbilirrubinemia, porém estudos atuais têm descrito vários eventos adversos como, por exemplo, a perda insensível de água, associação a diabetes tipo I e, possivelmente, asma.³⁷ Estudo recente sugere que a fototerapia intensiva pode aumentar o número de nevu melanocíticos atípicos, identificados na idade escolar associados a este tratamento.³⁷

4.6.3Imunoglobulina Humana Inespecífica

É usada na tentativa de bloquear a hemólise. Embora os mecanismos de ação ainda sejam motivos de estudo, presume-se que ela bloqueia os receptores Fc específicos dos macrófagos do baço, impedindo, assim, que a hemácia seja destruída.

Atualmente, alguns *guidelines*, recomenda-se seu uso nos pacientes onde a fototerapia não está sendo eficaz. Duas revisões sistemáticas demonstram a diminuição no número de pacientes submetidos à exsanguíneotransusão e no número de exsanguíneotransfusões, porém não demonstraram alteração no tempo de fototerapia e de internação. Mais recentemente, dois Ensaios Clínicos, um brasileiro e um holandês, demonstraram que a Imunoglobulina Profilática associado à fototerapia de alta intensidade não reduz significativamente a necessidade de exsanguíneotransusão.
38,39,40

4.7 PROFILAXIA CONTRA A ALOIMUNIZAÇÃO RH-D (IMUNOGLOBULINA HUMANA ESPECÍFICA ANTI RH-D)

Em 1964 FREDA, GORMAN E POLLACK, demonstraram que o tratamento pós-parto de mulheres Rh negativo com imunoglobulina anti-Rh poderia prevenir a sensibilização inicial e virtualmente todos os casos de Eritroblastose fetal Rh.⁴¹ 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 de uso da profilaxia anti-Rh (D) no Brasil.⁴²

A Imunoglobulina anti-D é um produto sanguíneo extraído de plasma humano obtido de doadores de sangue com alto título de anticorpos anti-D circulantes. Vários estudos confirmam sua efetividade em torno de 85-90%, quando administrado no período pós-natal e em torno de 99%, se administrada durante o pré-natal, apesar de aumento do custo.^{3,4} Ela consiste na administração de imunoglobulina anti-D em mulheres Rh negativo e com exame coombs indireto negativo (isto é ausência do

anticorpo anti-D na circulação sanguínea). A imunoglobulina anti-D "neutraliza" o antígeno D presente nas hemácias fetais Rh positivo, que passaram para a circulação sanguínea da gestante, impedindo, assim, a produção de anticorpos anti-D pela mesma.

Desta forma, a imunoglobulina anti-D deverá ser feita nas seguintes situações:⁴³

- Após aborto espontâneo ou terapêutico.
- Após gravidez ectópica.
- Após procedimentos (Amniocentese, cordocentese, amostra de vilo coriônico) realizados durante a gestação.
- Durante o pré-natal na 28^a/29^a semana de gestação.
- Até 72h após o parto, se o recém-nascido for Rh positivo. Caso o recém-nascido seja Rh negativo semelhante ao da mãe, não haverá necessidade de administrar a imunoglobulina anti-D, uma vez que não se caracterizou a incompatibilidade sanguínea materno-fetal.

A não realização de profilaxia anti-Rh em mulheres Rh negativo com exame Coombs indireto negativo, nas situações de risco, é considerada falha de protocolo, que se agrupam em quatro grandes causas:^{6,16,17}

- Dificuldade em reconhecer acontecimentos sensibilizantes ao longo da gravidez;
- Omissão da administração de imunoglobulina anti-D nas situações de risco;
- Existência de um grupo de mulheres que não respondem ao tratamento pelo número insuficiente de doses.
- Sensibilização por episódios de hemorragia feto-materna espontâneos e clinicamente silenciosos.

O risco da paciente de se tornar Aloimunizada é diferente nas diversas situações identificadas como falha, porém o prognóstico final do recém-nascido independe disso. Ele varia em termos de prevalência do antígeno Rh-D na população e não é influenciado pela idade dos pais ou pelo poder sócio econômico, exceto quando esses fatores estão relacionados com o tamanho da família. A mulher Rh negativo sensibilizada irá gerar fetos com quadro de DHPN-RhD cada vez mais grave nas sucessivas gestações e, por isso, o impacto da doença poderá ser maior em famílias de mulheres múltiparas.³

O risco também é influenciado pela presença de anticorpos anti-HLA e compatibilidade do Sistema ABO. A compatibilidade entre mãe e feto para o grupo sanguíneo ABO pode favorecer a Aloimunização materna, elevando o risco de sensibilização Rh-D de 2% para 16%, nessa eventualidade. O provável mecanismo envolvido nessa relativa proteção seria a rápida destruição das hemácias fetais incompatíveis pelos anticorpos maternos anti-A e/ou anti-B, o que originou a proposta de utilização de plasma contendo elevados títulos de imunoglobulina na prevenção da sensibilização materna pelo antígeno RhD.⁸

Dados do Hemocentro do Rio de Janeiro mostraram que a taxa de Aloimunização Rh-D encontrada em 205 070 doadores de sangue, foi de 0,1%. A prevalência total de anticorpos anti-eritrocitários nesse grupo de doadores foi de 1,46% sendo o anti-D de 6,8% do total de anticorpos encontrados^{5,7,44}. No mesmo hemocentro, a prevalência de doadoras com o tipo sanguíneo Rh negativo com anti-D foi de 4%.⁵ Considerando que a frequência média de mulheres Rh negativo no Brasil é em torno de 10% e que o número de nascidos vivos em 2006 segundo dados do DATASUS foi de 3.000.000 teríamos, cerca de 300.000 mulheres Rh negativo com risco potencial para a Aloimunização. Se o número de maridos Rh positivo é em torno de 90 % dos quais 42%

são DD e 48% são Dd, a frequência de mulheres em risco para Aloimunização no Brasil seria de 6,2%.⁴⁵

4.8 CARGA de DOENÇA

4.8.1 Estudos de Carga Global Doença (GBD)

A informação sobre doenças e incapacidades, suas incidências, consequências, causas e tendências são elementos cada vez mais relevantes na formulação de políticas públicas e definição de prioridades no setor da saúde.^{46,47}

O termo Carga de Doença está relacionado ao impacto de doenças e agravos nos níveis individual, social ou nos custos econômicos de doenças. Representa não somente uma lacuna entre o estado de saúde atual e uma situação ideal na qual todas as pessoas vivem até a idade avançada sem doença ou incapacidade como também as causas dessas lacunas que são as mortes precoces, as incapacidades e a exposição a fatores de risco.⁴⁶

Os estudos de Carga Global da Doença (GBD) surgem com o propósito de identificar em que dimensão os diferentes agravos à saúde afetam a saúde da população. Nesses estudos, é estimado o indicador DALY (Anos de vida Perdidos ajustados por Incapacidade) através de dados de mortalidade e parâmetros clínico-epidemiológicos para uma extensa lista de agravos e sequelas⁴⁸. É, dessa forma, um esforço científico que propõe quantificar a magnitude de perda de saúde devida às doenças, agravos e fatores de riscos por idade, sexo e áreas geográficas em pontos específicos do tempo.^{49,50,51}

O DALY é calculado pela soma de duas parcelas: a morte prematura (anos de vida perdido por morte prematura- *YLL-Years of Life Lost*) com as incapacidades (anos de vida perdidos por incapacidades - *YLD-Years Lived with Disabilit*), sendo a soma dos dois componentes em relação a uma esperança de vida ideal cujo padrão utilizado foi o do Japão, país com maior expectativa de vida ao nascer do mundo (80 anos para homens e 82,5 anos para mulheres).⁵²

O objetivo da DALY é medir, simultaneamente, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos. Sendo assim, o DALY constitui-se em um indicador mais completo, na medida que estende o conceito de anos potenciais de vida perdidos por morte prematura ao adicionar anos equivalentes de vidas saudáveis perdidos devido a problemas de saúde ou incapacidade. Apesar de utilizar uma unidade de medida bastante simples, que é o tempo em que os indivíduos vivem em ausência de “saúde total”, a forma como se calcula o DALY é bastante complexa. Um DALY equivale a um ano de vida saudável perdido.^{53,54}

Dessa forma, ao se calcular o DALY, o conceito do potencial de anos de vida perdidos devido à morte prematura é estendido para anos equivalentes de vida saudáveis perdidas em virtude de estados de saúde outro que não saúde perfeita.⁵⁵



WIKIPÉDIA: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/cb/Disability_Adjusted_Life_Year_Weight_Plot.svg/220px-Disability_Adjusted_Life_Year_Weight_Plot.svg.png

O DALY está ancorado a uma escala de saúde que varia entre zero e um, onde zero significa o estado de plena saúde e um é a morte, o pior estado de saúde possível.⁴⁶

A origem dos estudos de Carga de Doença está no trabalho *World Development Report: Investing in Health*, desenvolvido pelo Banco Mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Escola de Saúde Pública de *Harvard* que começou, em 1988, com o objetivo de quantificar a carga da doença e agravos na população humana e definir os principais desafios mundiais na área da saúde (*The 1990 Global Burden of Disease Study*).^{47, 56,57}

Neste estudo, foi calculada, a Carga de Doença referente a mais de 100 doenças e lesões, e de 10 fatores de risco selecionados para o mundo, como um todo, e 8 grandes regiões geográficas, combinadas as estimativas com análises de custo-efetividade de intervenções em diferentes populações.⁵⁷

As estimativas da Carga de Doença são realizadas para um conjunto de condições de saúde específicas, mutuamente exclusivas, que representam a menor unidade de análise. As causas específicas são agregadas dentro de grupos de causas, que guardam alguma correspondência com os capítulos da Classificação Internacional de Doenças (CID). As causas específicas e os grupos de causas são hierarquizados, segundo a contribuição de cada um, para o total da Carga de Doença na população analisada. Os grupos de causas são distribuídos em três grandes grupos de causas de Carga de Doença, Grande Grupo I (Doenças transmissíveis, condições maternas, perinatais e deficiências nutricionais); Grande Grupo II (Doenças não transmissíveis); Grande Grupo III (Causas externas).⁵²

4.8.2 Estudos Globais de Carga de Doença: Resultados das doenças perinatais

A distribuição de mortes e incapacidades, em cada grupo, depende de vários fatores como a taxa de natalidade, o acesso a serviços de saúde de qualidade e distribuição de idade da população do país em questão. Em países desenvolvidos, as taxas de mortalidade são baixas no Grande Grupo 1 devido à baixa natalidade e à alta qualidade da assistência à saúde, sendo mais alta no Grande Grupo 2. Nos países em desenvolvimento, ou muitos pobres, ainda é alta a taxa de óbitos relacionados às doenças Infecto Contagiosas, às Condições Perinatais e à Desnutrição.⁴⁷

Em relação aos óbitos em crianças entre 1mês a 5 anos de idade, na segunda metade do século 20, houve um decréscimo, fenômeno que não foi observado com a mesma intensidade no período neonatal.⁵⁸ E, devido a este fato, atualmente as causas perinatais são objeto de preocupação em vários países pobres ou em desenvolvimento.

No grupo das causas perinatais, a carga é calculada para prematuridade ou baixo peso asfíxia e trauma ao nascimento, sepse neonatal e outras causas perinatais. Apesar da queda do componente perinatal na Carga de Doença em muitos países, este ainda tem grande contribuição em países pouco desenvolvidos. Tal dado é importante, pois as causas relacionadas à mortalidade perinatal exigem, além de recursos humanos capacitados, unidades de saúde em condições de prestar atendimento adequado às mulheres durante o período de gestação e no parto, bem como ao recém-nascido no momento do nascimento. Esse é um tipo de causa estreitamente dependente do desenvolvimento social e econômico, sem o qual os avanços serão limitados.⁵⁹

A nível mundial, no Estudo de Carga Global de Doença de 1990, 47% dos DALYs foram por doenças transmissíveis, maternas, perinatais, nutricionais, 43% por

doenças não transmissíveis e 10% por causas externas. As perinatais contribuíram 6,7% do total, sendo 3º lugar do *ranking*.⁴⁸

No GBD de 2001, as condições perinatais e maternas ainda representavam quase 6% do total de DALYs. Mesmo, 12 anos após, dados da OMS mostram que ainda em torno de 1.000.000 de recém-nascidos morrem no primeiro dia de vida e quase 3.000.000 até o final do primeiro mês de vida em todo mundo. Por exemplo, no oeste da África, a principal causa de morte é a malária, estando as complicações ligadas a gestação e parto em 2º lugar. Essas patologias interagem, visto que existe exacerbação da Malária, durante o período gestacional, sendo esta a principal causa de baixo peso ao nascer, morte neonatal e indiretamente morte materna.⁶⁰

Em 2002, as condições perinatais representaram, no mundo, 4,3% do total de mortes (YLL), estando na 6ª posição do ranking, com previsão em 2030 cair para 9ª posição. Em relação ao DALY, as condições perinatais, representam o 1º no ranking tendo previsão de queda para 5ª posição em 2030.⁶¹

Comparativamente, o Estudo de Carga Global de 2010 mostra claramente uma transição epidemiológica, ou seja, mudanças nos padrões de mortalidade, morbidades provavelmente decorrentes de transformações demográficas, sociais e econômicas na população mundial. Observa-se um aumento na Carga das Doenças não transmissíveis (Grupo 2) e uma tendência à queda da Carga de Doenças do Grupo 1 claramente demonstrado pelas complicações do parto prematuro que sai do 3º lugar em 1990 para 8ª no *ranking* em 2010.^{53,62}

Apesar de os estudos mundiais de Carga Global de Doença demonstrarem um aumento da carga para Doenças Não Transmissíveis, existem ainda, muitas diferenças individuais de acordo com a região onde esta é calculada.

Na Austrália, em 2003, crianças com idade de 0-14 anos representavam 20% da população, e contribuíam com 8,4% da Carga total de Doença. Vinte e três por cento desta carga foi devido a desordens mentais (ansiedade e depressão, déficit de atenção e hiperatividade e espectro autista), 18% por condições respiratórias crônicas (asma) e 16% foi por condições neonatais que são trauma ao nascimento e asfixia baixo peso ao nascer, infecção neonatal e outras causas perinatais. Baixo peso e prematuridade contribuíram por mais DALYs que asfixia e trauma ao nascimento. A contribuição da mortalidade no DALY em ambos foi menor que a incapacidade.⁶³

Na Suécia, as condições perinatais têm uma contribuição muito baixa na carga, ocupando a última posição do *ranking*. Síndrome de Angústia Respiratória e malformações congênitas foram as principais causas.⁶⁴

Já no Peru, em 2008, em menores de 5 anos, 40% dos DALYs foram por condições perinatais (principalmente a asfixia e trauma ao nascimento) sendo o maior componente do DALY a carga de mortalidade. No caso de baixo peso e prematuridade, o maior componente do DALY foi a carga de incapacidade.⁶⁵

Muito semelhante a Moçambique que, em 1994, 65% das causas de morte foram do Grande Grupo 1, destas 20,2% são por condições perinatais.⁶⁶ No Vietnã, em 2008, entre 0-14 anos de idade 11% foi por condições perinatais.⁶⁷

Outro exemplo claro é em relação à África do Sul; Em 2000, as condições perinatais ocuparam o 5º lugar do *ranking* com maior contribuição da carga de mortalidade com quase 90% do DALY. ⁶⁸

No Brasil, a transição epidemiológica não tem ocorrido de acordo com o modelo experimentado pela maioria dos países industrializados e mesmo por vizinhos latino-americanos como o Chile, Cuba e Costa-Rica. ⁵²

No Relatório do Projeto para Estimativa da Carga de Doença do Brasil – 1998, para o Brasil como um todo, e ambos os sexos, 27% dos YLL estavam no grande grupo I (doenças infecciosas e parasitárias, condições maternas, condições perinatais e deficiências nutricionais), 58% no grande grupo II (doenças não transmissíveis), e 15% no grande grupo III (causas externas). Apesar do predomínio do YLL no grupo 2, doenças infecciosas e parasitárias e condições durante o período perinatal ainda apresentam um desafio para a Saúde Pública no Brasil. ⁵⁴

Nas regiões Norte e Nordeste, por exemplo, as condições perinatais correspondem a 15% do YLL, perdendo apenas para doenças cardiovasculares, bastante diferente das regiões Sul e Sudeste que correspondem a menos de 10% dos YLL. ⁵⁴

Em relação às causas específicas dentro do componente perinatal, a asfixia e trauma ao nascer estão em 3º lugar, ficando em primeiro nas regiões Norte e Nordeste.

Analisando o ranking das principais causas de DALY neste mesmo relatório evidencia-se que, para o Brasil como um todo, o diabetes mellitus (5,1%), as doenças isquêmicas do coração (5,0%) e as doenças cerebrovasculares – AVC – primeiro ataque (4,6%) englobaram 14,7% do total do DALY e são características de um padrão epidemiológico de países desenvolvidos. Em contraposição, observa-se que o País ainda

apresenta condições que refletem a pobreza e precariedade no atendimento e prevenção à saúde, como a asfixia e traumatismo ao nascer (3,8%), principalmente nas regiões Norte e Nordeste.⁵⁴

O Cálculo de Carga de Mortalidade em Minas Gerais em 2005 mostra que em menores de 1 ano, asfixia e traumatismo ao nascer foi a primeira causas de anos de vida perdidos por morte prematura, sendo responsável por cerca de um terço dos YLL neste grupo etário.⁶⁹

As condições perinatais no Brasil, em 2008, contribuíram para 3,4% do DALY com carga de mortalidade acima de 50%. Tais proporções são diferentes quando avaliadas por Unidades Federadas onde no Nordeste é de 4,6%, Centro Oeste 3,4% e Norte 6,2%. Na região Sudeste e Sul, ela não aparece entre as 10 primeiras causas do *ranking*.⁷⁰

Fica claro que existem padrões diferenciados de transição epidemiológica entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Essa situação epidemiológica dos países em desenvolvimento – que se manifesta claramente no Brasil – pode ser verificada com a persistência concomitante das doenças infecciosas e carenciais e das doenças crônicas e movimentos de ressurgimento de doenças que se acreditavam superadas, como a dengue e a febre amarela. Essa complexa situação epidemiológica tem sido definida, recentemente, como tripla carga de doenças, porque envolve ao mesmo tempo: primeiro, uma agenda não concluída de infecções, desnutrição e problemas de saúde reprodutiva; segundo, o desafio das doenças crônicas e de seus fatores de risco, como tabagismo, sobrepeso, inatividade física, uso excessivo de álcool e outras drogas e alimentação inadequada; e terceiro, o forte crescimento da violência e das causas externas.⁷¹

5- ARTIGO PUBLICADO

SA, Cynthia Amaral M. et al . Eventos adversos associados à exsanguíneotransusão na doença hemolítica perinatal: experiência de dez anos. Revista Paulista Pediatria 2009; 27(2): 168-172 . Disponível em

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-

[05822009000200008&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822009000200008&lng=pt&nrm=iso). acessos em 05 maio 2013.

<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822009000200008>

Artigo Original

Eventos adversos associados à exsanguíneotransfusão na doença hemolítica perinatal: experiência de dez anos

Adverse events related to exchange transfusion in newborn infants with hemolytic disease: ten years of experience

Cynthia Amaral M. Sá¹, Maria Cristina P. Santos², Manoel de Carvalho³, Maria Elisabeth L. Moreira³

RESUMO

Objetivo: Determinar a incidência dos eventos adversos atribuíveis à exsanguíneotransfusão ocorridos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e sua associação com a gravidade clínica do paciente.

Métodos: Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos internados com diagnóstico de doença hemolítica perinatal por aloimunização Rh em uma unidade neonatal no período de dez anos. Os pacientes foram separados em dois grupos de acordo com o quadro clínico anterior à exsanguíneotransfusão e calculou-se o risco relativo para cada evento adverso entre os grupos.

Resultados: 300 recém-nascidos foram internados com diagnóstico de anemia hemolítica por aloimunização Rh durante o período do estudo. Desses, 143 foram submetidos a 207 exsanguíneotransfusões, sendo que 93 (65%) realizaram apenas um procedimento. A principal indicação da exsanguíneotransfusão foi a velocidade de hemólise (57%). A incidência de eventos adversos foi 22,7% e a mortalidade associada ao procedimento ocorreu em 0,7% dos pacientes. Os eventos adversos, em sua maioria, foram assintomáticos e o mais comum foi a plaquetopenia. Os pacientes do Grupo 2, que apresentaram icterícia associada a outros agravos clínicos antes do procedimento, tiveram um risco 2,1 vezes maior de apresentar eventos adversos graves (RR: 2,1; IC 95%: 1,3-3,4). Houve apenas um óbito relacionado ao procedimento no período.

Conclusões: Apesar de a exsanguíneotransfusão ser um procedimento frequentemente utilizado em casos de hiper-

bilirrubinemia grave, é alta a incidência de eventos adversos a ela relacionada, principalmente se a condição clínica do paciente for instável antes do procedimento.

Palavras-chave: transfusão de sangue; recém-nascido; anemia hemolítica; assistência perinatal; isoimunização Rh.

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence of adverse events associated with exchange-transfusions performed during the past ten years and to evaluate if there is association between the severity of patient's clinical condition before the procedure and the incidence of adverse events.

Methods: All infants admitted to treat hemolytic disease secondary to Rhesus Alloimmunization in the Neonatal Intensive Care Unit were enrolled in the study. Patients were divided into two groups: Group 1, neonates admitted solely for asymptomatic hyperbilirubinemia before the exchange transfusion; Group 2, neonates with other medical conditions besides the hemolytic jaundice. Incidence of adverse events was determined, as well as the relative risk of each adverse event.

Results: 300 newborn infants with Rh hemolytic jaundice were studied. A total of 143 patients underwent 207 exchange transfusions. The rate of increase in the serum bilirubin levels (>0,5mg/dL/hour) was the main indication for exchange transfusion. Adverse events occurred in 22.7% of the cases and the mortality rate was 0.7%. The majority of adverse events were asymptomatic, and low platelet count was the

Instituição: Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹Mestranda em Saúde da Criança e da Mulher do IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Doutoranda em Saúde da Criança e da Mulher do IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³Docentes permanentes de pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher do IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Endereço para correspondência:

Maria Elisabeth L. Moreira
Unidade de Pesquisa Clínica
Avenida Rui Barbosa 716 – Flamengo
CEP 22520-040 – Rio de Janeiro/RJ
E-mail: bebeth@iff.fiocruz.br

Fonte Financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), processo E-26/170.577/2005.

Recebido em: 17/8/08

Aceito em: 26/11/08

most frequent one. The incidence of serious adverse events (bradycardia or heart arrhythmias and thrombocytopenia) was 2.1 times higher in Group 2 than in Group 1 (RR: 2.1; CI: 95% 1.3-3.4). There was one death during the study period associated to the procedure.

Conclusions: Although exchange transfusion is a frequent procedure for treating severe neonatal hyperbilirubinemia, the incidence of adverse events is high, especially if patients' clinical condition is unstable before the procedure.

Key-words: blood transfusion; newborn; anemia, hemolytic; Rh isoimmunization.

Introdução

A exsanguíneotransfusão (EXT) foi a primeira terapia de sucesso instituída para tratar a icterícia neonatal grave. Apesar de a EXT ser considerada um procedimento seguro, ela não é isenta de riscos e apresenta índices de mortalidade variando entre 0,5 e 3,3%⁽¹⁻⁴⁾.

Nos últimos anos, a necessidade desse procedimento foi diminuindo à medida que outras práticas foram introduzidas na abordagem profilática e terapêutica da aloimunização Rh. A introdução da imunoglobulina específica anti-Rh(D), as transfusões intrauterinas, o acompanhamento pré-natal, o advento das fototerapias de alta intensidade e, mais recentemente, o uso da imunoglobulina humana inespecífica contribuíram consideravelmente para diminuir a indicação de EXT⁽⁵⁻⁹⁾.

Os níveis de bilirrubina para indicar a EXT permanecem controversos, uma vez que a incidência de encefalopatia bilirrubínica também depende de outras variáveis como a idade gestacional, a presença ou não de hemólise e o quadro clínico do recém-nascido. As recomendações atuais para se realizar a EXT baseiam-se no balanço entre os riscos para ocorrência da encefalopatia e os eventos adversos relacionados ao procedimento⁽¹⁰⁾.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo é determinar a incidência de eventos adversos relacionados à EXT realizados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e sua associação com o quadro clínico do recém-nascido antes do procedimento.

Métodos

Realizou-se um estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva em recém-nascidos admitidos na Unidade

Neonatal do Instituto Fernandes Figueira e submetidos à EXT com o diagnóstico de doença hemolítica perinatal por anticorpos anti-Rh(D) nos últimos dez anos (1997-2007). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Instituto Oswaldo Cruz.

Os recém-nascidos foram identificados por meio do banco de dados computadorizado da unidade neonatal, banco de dados do Serviço de Hemoterapia e exame dos prontuários das gestantes e dos neonatos no período estudado. Foram excluídos os pacientes com doença hemolítica por outras causas e os recém-nascidos que não nasceram na Unidade.

Os procedimentos de EXT foram realizados na UTIN da unidade pela equipe assistente, com monitoramento dos recém-nascidos quanto à frequência cardíaca e saturação de oxigênio. A veia umbilical foi usada como único acesso para o procedimento e o volume de sangue utilizado na troca correspondia a duas volemias. Em todos os casos, foi usado sangue total reconstituído com menos de sete dias da coleta, preservado em citrato-fosfato-dextrose proveniente do Hemocentro do Rio de Janeiro (Hemorio). A técnica de EXT utilizada não se modificou ao longo dos dez anos estudados. Todos os pacientes receberam fototerapia antes do procedimento.

Os prontuários foram analisados e os pacientes classificados segundo os critérios usados por Jackson⁽¹⁰⁾ em Grupo 1 e Grupo 2. Os recém-nascidos aloimunizados internados apenas com hiperbilirrubinemia prévia à realização de EXT foram integrados ao Grupo 1. Os aloimunizados foram incluídos no Grupo 2 caso apresentassem necessidade de oxigenoterapia, insuficiência cardíaca, anemia grave (hematócrito $\leq 25\%$), Apgar < 7 no quinto minuto ou hidropisia.

Foram definidos como eventos adversos relacionados ao procedimento, desde que tivessem ocorrido durante ou até 48 horas após o procedimento, os seguintes^(10,11):

- Alterações metabólicas: acidose metabólica (nível de bicarbonato $< 16\text{mmol/L}$), hipercalemia (potássio $> 6\text{mEq/dL}$); hipocalcemia (cálcio sérico $< 8\text{mEq/dL}$ ou cálcio ionizado $< 3\text{mEq/dL}$), hipoglicemia (glicemia $< 40\text{mg/dL}$) e hiponatremia (sódio sérico $< 130\text{mEq/dL}$).
- Plaquetopenia: queda na contagem de plaquetas para valores $< 50.000/\text{mL}$ após a EXT.
- Sepsis: considerada para pacientes com hemocultura negativa na internação, que desenvolveram quadro clínico compatível com infecção e hemocultura positiva.
- Descompensação cardiorrespiratória: alterações na função cardíaca (taquicardia, bradicardia ou arritmia) e respira-

tória (taquidispneia ou apneia) ou hipotensão que durante ou logo após a EXT. Os distúrbios de perfusão que ocorreram durante ou logo após o procedimento foram também incluídos nesse grupo.

- Óbito: ocorrido no período de até seis horas após o procedimento, segundo o critério de Boggs⁽⁴⁾.

A análise estatística foi realizada com o *software* Epi-Info 2000 do CDC de Atlanta. O teste exato de Fisher ou o qui-quadrado foram usados para comparar a proporção de eventos adversos entre os grupos. O teste *t* de Student e testes não paramétricos foram empregados para comparar médias e medianas entre os grupos. A análise da associação entre o procedimento (EXT) e os eventos adversos foi realizada a partir dos intervalos de confiança do risco relativo.

Resultados

No período estudado, foram internados na unidade neonatal 300 pacientes com doença hemolítica perinatal e 143 necessitaram de EXT. Entre 1997 e 2001, 79 recém-nascidos (55%) realizaram EXT e, nos cinco anos seguintes, 64 (45%) precisaram de EXT. Dos 143 recém-nascidos, 90 (63%) pertenciam ao Grupo 1 e 53 (37%) ao Grupo 2. As características da população estudada de acordo com o quadro clínico estão descritas na Tabela 1. É interessante notar que, dos 143 recém-nascidos, 69 (48%) haviam sido submetidos à transfusão intrauterina: 38 do Grupo 1 e 31 do Grupo 2.

O número total de EXT realizadas foi 207, sendo 118 no Grupo 1 e 89 no Grupo 2. As indicações mais frequentes para EXT foram: aumento do nível da bilirrubina acima de 0,5mg/dL/hora (57% dos pacientes), níveis de bilirrubina acima de 20mg/dL em qualquer idade (20%), bilirrubina do sangue do cordão acima de 4mg/dL (12%) ou níveis de hematócrito do cordão abaixo de 30% (11%). Dentre os 143 recém-nascidos estudados, 93 (65%) receberam apenas uma EXT e 50 (35%) necessitaram de dois ou mais procedimentos.

A incidência de eventos adversos nos 207 procedimentos foi de 22,7%, sendo significativamente maior naqueles que fizeram mais de uma EXT ($p < 0,01$). Entre os 143 neonatos submetidos à EXT, 47 (33%) apresentaram eventos adversos, incluindo um óbito. Considerando-se os 50 neonatos que necessitaram de duas ou mais EXT, 23 (46%) apresentaram pelo menos um evento adverso em comparação a 24 (25%) dos 93 recém-nascidos que receberam apenas uma EXT.

O evento adverso mais frequente nos pacientes submetidos à EXT foi a plaquetopenia (11%), seguida pelos distúrbios metabólicos (5%). No Grupo 2, o risco para eventos adversos da EXT foi significativamente maior: RR: 2,1 (IC 95%: 1,3-3,3).

O risco relativo para eventos adversos, considerando-se a condição clínica dos pacientes antes da EXT, está descrito na Tabela 2. Os recém-nascidos do Grupo 2 apresentaram um risco 2,3 vezes maior do que os do Grupo 1 de desenvolver plaquetopenia (IC95%: 1,15-4,6). Quinze pacientes do Grupo 2 apresentaram plaquetopenia, sendo necessária a transfusão de concentrados de plaquetas em 67% deles. Nenhum paciente

Tabela 1 – Características da população estudada

	Grupo 1 (n=90)	Grupo 2 (n=53)	p
Idade gestacional (sem)	36,3±1,9	34,7±3,1	<0,05
Peso de nascimento (g)	2757±74	2461±574	<0,05
Apgar <7 no 5º minuto	0	15 (28%)	<0,05

NS: não significativo

Tabela 2 – Risco relativo para eventos adversos por neonato considerando-se a condição clínica dos pacientes antes da exsangüineotransfusão

Eventos Adversos	Grupo 1 (n=90)	Grupo 2 (n=53)	RR	IC 95%	p
Plaquetopenia	11 (12%)	15 (30%)	2,32	1,15 - 4,66	<0,01
Distúrbios metabólicos	3 (3%)	4 (8%)	2,26	0,53 - 9,73	>0,05
Descompensação cardiorrespiratória	2 (2%)	5 (10%)	4,25	0,85 - 21,12	>0,05
Sepse confirmada	4 (4%)	2 (4%)	0,85	0,16 - 4,48	>0,05

do Grupo 1 com plaquetopenia após a exsanguíneotransfusão recebeu transfusão de concentrado de plaquetas.

Os distúrbios metabólicos foram encontrados em sete pacientes: quatro com hipocalcemia, dois com hipoglicemia e um com hiponatremia. Os valores laboratoriais dos íons e de glicose eram normais antes do procedimento.

O único óbito entre os 143 pacientes (0,7%) no período de estudo e que pode ser relacionado à EXT foi o de um bebê do Grupo 1 com arritmia e parada cardíaca durante a realização do procedimento. A análise posterior das amostras de sangue do recém-nascido e da bolsa de sangue total não indicou alterações que justificassem esse desfecho.

Discussão

Apesar de a doença hemolítica por aloimunização Rh ter diminuído nos países desenvolvidos, no Brasil a sua incidência ainda é alta, provavelmente por falha na prevenção da doença. No Estado do Rio de Janeiro, observou-se uma alta prevalência de doadoras aloimunizadas para o antígeno Rh(D) nos bancos de sangue, evidenciando a falha na prevenção⁽¹²⁾. As principais deficiências relatadas para a profilaxia são: falha em reconhecer acontecimentos sensibilizantes ao longo da gravidez; omissão da administração de imunoglobulina anti-D; sensibilização por episódios de hemorragia fetomaterna espontâneos e clinicamente silenciosos⁽¹³⁾.

O tratamento convencional no recém-nascido aloimunizado inclui a fototerapia e a EXT. Esta última é, ainda, a única modalidade terapêutica capaz de retirar os anticorpos anti-Rh e as hemácias sensibilizadas. Embora os benefícios da EXT na doença hemolítica Rh estejam bem estabelecidos, os seus riscos permanecem altos, sendo que as taxas de mortalidade relacionadas ao procedimento apresentam-se em torno de 2% na literatura e, no presente estudo, foi de 0,7%^(1,2,5).

Eventos adversos são definidos como qualquer ocorrência médica não desejável, que pode estar presente durante um tratamento com um produto farmacêutico, sem necessariamente possuir uma relação causal com tal tratamento. Todo evento adverso pode ser considerado como uma suspeita de reação adversa a um medicamento⁽¹⁴⁾. Neste estudo, a tecnologia estudada foi a EXT e os eventos adversos foram aqueles que ocorreram após a realização do procedimento e que a ele pudessem ser atribuídos.

Entretanto, não se pode afirmar com certeza que todas as condições clínicas consideradas eventos adversos atribuídos ao procedimento estivessem certamente a ele associados, uma vez que, na maioria das vezes, tais eventos ocorreram em pacientes com condições clínicas instáveis antes da EXT.

A frequência de eventos adversos relacionados à EXT varia entre os diversos estudos (15 a 74%), dependendo da definição usada para evento adverso e da gravidade dos recém-nascidos incluídos nos estudos⁽¹⁰⁻¹²⁾. Verificou-se, neste estudo, uma incidência de eventos adversos de 23% entre os 207 procedimentos. Esses eventos ocorreram em 38% dos recém-nascidos com doença hemolítica admitidos no estudo. Jackson⁽¹⁰⁾ encontrou uma frequência maior (62%) de pacientes com eventos adversos após a EXT; entretanto, o autor usou categorias diferentes para definir eventos adversos. Patra *et al*⁽¹¹⁾, em 2002, também encontraram uma incidência maior (74% das EXT realizadas apresentaram algum evento adverso), porém sua população tinha um perfil de gravidade maior. Além disso, o estudo de Patra *et al*, considerou-se evento adverso relacionado à EXT qualquer complicação que ocorresse no período de até sete dias após o procedimento, desde dificuldade técnica na troca de sangue até sepsis presumida, o que não foi considerado em nosso estudo. O evento adverso mais comum do estudo citado também foi a plaquetopenia⁽¹¹⁾. Sampavat⁽¹⁵⁾, por sua vez, encontrou frequência de eventos adversos de 15%, sendo relacionados a complicações infecciosas em 67% dos pacientes.

Apesar de as metodologias variarem entre os estudos, em todos eles os eventos adversos mais frequentemente encontrados foram assintomáticos. A condição do paciente antes do procedimento e a gravidade da doença hemolítica foram estatisticamente importantes na incidência desses eventos^(10,11,14), o que está de acordo com os nossos resultados.

Conclui-se que, apesar de a EXT ser um procedimento comum na terapia dos casos de hiperbilirrubinemia grave, a frequência de eventos adversos a ela relacionados é elevada. Quando se considera a realização de EXT, a condição clínica de cada paciente deve ser avaliada, levando-se em conta o risco e o benefício do procedimento, sendo a sua realização restrita a locais onde existam equipes preparadas para identificar e tratar seus possíveis eventos adversos.

Referências bibliográficas

1. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997;21:39-44.
2. Philip AG. The rise and fall of exchange transfusion. *NeoReviews* 2003;4:169-74.
3. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S *et al.* An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114:e130-53.
4. Boggs TR Jr, Westphal MC Jr. Mortality of exchange transfusion. *Pediatrics* 1980;26:745-55.
5. 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.
6. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune hemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003313.
7. Pishva N, Madani A, Homayoon K. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Im Med Sci* 2000;25:129-33.
8. Aggarwal R, Seth R, Paul VK, Deorari AK. High dose intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of rhesus hemolytic disease. *J Trop Pediatr* 2002;48:116-7.
9. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:F8-10.
10. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997;99:E7.
11. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004;144:626-31.
12. Amorim-Filho LM, Ximenes GV, Susana TC, Mello SM, Castilho SL, Lopes ME. Reasons for anti-D alloimmunization in Brazilian Blood Donors. *Transfusion* 2003;43:96A.
13. Vicente LF, Pinto G, Serrano F, Soares C, Alegria AM. Profilaxia da isoimunização RhD: uma proposta de protocolo. *Acta Med Port* 2003;18:255-60.
14. Cobert BL, Biron P. *Pharmaco-vigilance from A to Z: adverse drug event surveillance*. Boston: Wiley-Blackwell; 2001.
15. Sanpavat S. Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005;88:588-92.

6- ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO

Doença Hemolítica Perinatal RhD: Uma Proposta Metodológica para análise da Distribuição da Doença Hemolítica Perinatal RhD no Brasil

DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL RHD: UMA PROPOSTA METODOLÓGICA PARA ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL RHD NO BRASIL

Introdução: A Doença Hemolítica Perinatal RhD (DHPN-RhD) é uma patologia decorrente da Aloimunização de mulheres Rh negativo, que acomete fetos e recém-nascidos, e tem como consequência anemia, hiperbilirrubinemia severa, morte e Kernicterus. Apesar da existência de profilaxia contra a Aloimunização Materna a DHPN-RhD ainda continua sendo um problema de saúde pública em muitos países em desenvolvimento. No Brasil não há evidências diretas da extensão do problema.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo propor uma metodologia para análise da distribuição da DHPN-RhD no Brasil e nas Regiões.

Método: Foram calculados os casos incidentes a partir da media de internação no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), entre de 2007-2010, por Unidade Federada utilizando os códigos de CIDs 10^a rev relacionados à DHPN-D: P550; P560; P570. As análises iniciais apontaram para um sub-registro. Após um consenso de especialistas foram reconsiderados os seguintes códigos: P550, P558; P560; P569; P570; P579; P588 e 50% dos casos de P599 e os casos incidentes foram recalculados.

Resultados: Considerando apenas os CIDs relacionados a DHPN encontramos uma taxa de 0,18 casos por 1000 nascidos vivos, bem inferior aquela encontrada em países desenvolvidos (1 caso para cada 1000 nascidos vivos). Após revisão dos CIDs e consenso de especialistas esta taxa foi de cinco casos para cada 1000 nascidos vivos. Essas taxas foram inferiores nas regiões Norte e Nordeste e mais que o dobro delas nas regiões Sul e Sudeste, provavelmente por subnotificação ou óbitos não registrados. A região Centro-Oeste apresentou taxa média em relação as outras Macrorregiões.

Conclusões: No Brasil ainda existe uma alta incidência de recém-nascidos acometidos de DHPN-RhD indicando falhas na aplicação dos protocolos anti-RhD, falhas no diagnóstico Pré-natal e devido à alta incidência de Kernicterus encontrada falha na assistência e diagnóstico pós-natal.

Descritores: Saúde Publica Isoimunização Rh, recém-nascido.

ABSTRACT

Introduction: The Rhesus haemolytic disease (RHD) is a condition resulting from Alloimmunization of Rh negative women, which affects fetuses and newborns, can develop anemia, severe hyperbilirubinemia, kernicterus and death. Despite the existence of prophylaxis with anti-Rh(D) specific immunoglobulin, against Alloimmunization, the RHD still one public health problem in many developing countries. In Brazil there is no direct evidence of the extent of the problem.

Objective: This study proposes a methodology for analyzing the distribution of DHPN-RhD in Brazil and the Regions

Method: The incident cases were calculated from the average hospital stay in the Hospital Information System of Brazil (SIH / SUS), between 2007-2010, for Unit Federated, using codes of International Classification Disease (CIDs 10th rev) related with RHD : P550, P560, P570. Initial analyzes indicated a sub-record. After a consensus of experts were reconsidered the following codes: P550, P558, P560, P569, P570, P579, P588 and 50% of cases of P599 and incident cases were recalculated.

Results: Considering only the CIDs related DHPN we found a rate of 0.18 cases per 1000 live births, below that found in developed countries (1 case per 1000 live births). After reviewing the CIDS and expert consensus were found a rate of five cases per 1000 live births, with lower values in the North and Northeast and more than double these values in the South and Southeast probably underreporting or unrecorded deaths. The Midwest region showed average compared to other regions.

Conclusions: In Brazil there is a high incidence of affected infants with RhD indicating failure to recognize in the application of anti-RhD protocols, failure of diagnosis and due to the high incidence of kernicterus found, failure care and postnatal diagnosis.

MeSH Descriptor: Public Health, Rh Isoimmunization, newborn

INTRODUÇÃO:

A Doença Hemolítica Perinatal pelo fator Rh- D (DHPN-RhD) é uma doença decorrente da exposição de mulheres com tipo sanguíneo Rh negativo, expostas durante a gravidez ao sangue fetal Rh positivo (Aloimunização RhD). Os anticorpos anti RhD maternos atravessam a barreira placentária, causando destruição das hemácias fetais (hemólise) e ,consequentemente, Hiperbilirrubinemia. ¹ Mesmo após o nascimento, os anticorpos maternos transmitidos no período intraútero continuam causando hemólise por um período médio de 90 dias. ²

Em geral, cerca de 50% dos casos apresentam um quadro clínico considerado leve. No entanto, verifica-se em uma parcela de casos, anemia significativa e hiperbilirrubinemia progressiva. ² Sem tratamento adequado o excesso de bilirrubina , atravessa a barreira hematoencefálica impregnando o cérebro do recém-nascido e levando a uma condição clínica conhecida como Kernicterus, que tem como consequência dano cerebral permanente ou morte em 70% dos pacientes afetados ³. Existem ainda casos mais severos que podem causar anemia fetal intensa, causando Hidropisia. ²

Um dos fatores que influenciam a incidência da DHPN-RhD está relacionado a frequência de mulheres Rh negativo, que varia entre os grupos étnicos e conhedidamente é mais alta na população branca. ⁴

Na Inglaterra e na América do Norte aproximadamente 16% da população é Rh negativo. ^{5,6} O estudo de Zipursky e Paul (2011) aponta prevalências menores como na Índia, onde está em torno de 5%, no Paquistão 7,5%, no Kênia 3,9% e na Tailândia 0,3%.⁷

No Brasil, existe uma grande diversidade étnica, e a prevalência de mulheres Rh negativo pode variar de acordo com a região. Em média o contingente de gestante RhD negativo é cerca de 10%.^{8,9}

Considerando que temos cerca de 3 milhões de nascimento ao ano, esperaríamos 300 mil casos de bebês nascidos de mães Rh negativo. Segundo estudo de Baiocchi et al, 6 em cada 10 gestantes Rh negativas apresentam risco de Aloimunização, portanto esperaríamos 18 mil novos casos por ano na ausência de profilaxia. Entretanto, não há no momento, estatísticas oficiais sobre o número de gestantes que recebem imunoglobulina anti-RhD e nem sobre o número de recém-nascidos com DHPN a cada ano.⁹

Este estudo tem como objetivo formular uma metodologia para estimar a frequência da DHPN no Brasil, através de dados dos sistemas nacionais de registros da saúde.

METODOLOGIA

A primeira base de dados utilizada foi o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). Inicialmente com o intuito de mapear a DHPN-RhD no Brasil foi estimado o número de casos esperados de recém-nascidos acometidos em relação ao número de nascidos vivos por Macrorregião do Brasil, no período de 2007-2010, de forma a comparar com o número de casos internados, assumindo-se que todos os casos de DHPN-RhD necessitam de internação. Foram considerados os casos internados como incidentes.

Para calcular o número de casos esperados, foram utilizados dados do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁶ e do Sistema de Informação de

Nascidos Vivos do Ministério da Saúde (SINASC). Segundo o NICE, a incidência de DHPN-RhD em países onde o protocolo para profilaxia anti-RhD está implantado, é de um caso para cada 1.000 nascidos vivos. Para a estimativa de DHPN-RhD, no Brasil e para Macrorregiões, aplicou-se este parâmetro, obtendo-se, assim, o número de casos esperados.

Para estimativa dos casos incidentes utilizou-se o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), média de 2007-2010. Este período foi selecionado devido recodificação dos dados a partir do ano de 2007 e a disponibilidade dos mesmos até 2010. Usamos a média para minimizar variações observadas ao longo dos anos.

Não foram considerados os casos incidentes do setor privado por falta de registros nos bancos de dados e assumindo que muitos deles são encaminhados ao setor público, devido à necessidade de acompanhamento com equipe e exames especializados em Medicina Fetal que não são cobertos pelos Planos de Saúde.

Foram utilizados, inicialmente, os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doença 2010 (CID-2010 rev.) relacionados à DHPN-D: P550 (Isoimunização do feto e do recém-nascido); P560 (hidropsia fetal devido Isoimunização); P570 (Kernicterus devido a Isoimunização). Posteriormente, os casos registrados foram mapeados e separados por Unidade Federada e se ocorridos na capital ou no interior.

Considerando os problemas relacionados aos registros do SIH/SUS, procedeu-se a análise dos procedimentos relacionados ao tratamento da DHPN-RhD. Para isso, foi consultado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP) do SUS. Foi selecionado o código do procedimento número

03.03.16.004-7 (tratamento de transtornos hemorrágicos e hematológicos do feto e do recém-nascido). Em seguida, foi realizada uma análise de frequência para verificação de possíveis causas relacionadas à ocorrência de DHPN não classificadas corretamente. Foram relacionados códigos de 63 CIDs-2010 rev após análise. Optou-se então por um consenso de especialistas de forma a definir quais os códigos que estariam relacionados à doença alvo deste trabalho. Foram considerados os seguintes códigos: P550(Isoimunização do feto e do recém-nascido); P558(Outras doenças hemolíticas do feto e do recém-nascido Doença Hemolítica não especificada do feto e do recém-nascido); P560(Hidropsia fetal devido à Isoimunização); P569(Hidropsia fetais devido a outras causas não hemolíticas e às não especificadas); P570(Kernicterus devido Isoimunização); P579 (Kernicterus não especificado); P588 Icterícia neonatal devido a outras hemólises excessivas especificadas e convencionou que 50% dos casos de P599(Icterícia neonatal não especificada) seriam utilizados.

Este valor de 50% foi convencionado para permitir comparabilidade com o número de casos incidentes em países onde o perfil de mulheres em risco de Aloimunização é semelhante ao Brasil.⁷ Outro fator que levamos em consideração é a qualidade da codificação dos diagnósticos no SIH-SUS, onde a utilização de códigos não específicos, como neste caso, pode superestimar esse parâmetro.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão apresentadas as informações referentes ao número de internações na capital e no interior por Estado e para o País, ocorridas devido à

Isoimunização RhD (P550 DHPN; P560 Hidropsia fetal devido a Isoimunização e P570 Kernicterus devido a Isoimunização no período do estudo registrados no SIH/SUS

Tabela 1: Números de recém-nascidos internados com diagnóstico de DHPN-RhD por Região. Média do período 2007-2010 no SUS.

Região	Capital			Interior			Total
	P550	P560	P570	P550	P560	P570	
Norte	5	0	4	7	0	11	26
Nordeste	15	0	15	17	0	49	96
Sudeste	44	0	12	75	1	84	216
Sul	10	0	26	27	1	64	127
Centro Oeste	10	0	15	18	0	13	55
Brasil	84	0	71	143	2	220	520

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do Sistema único de Saúde (SIH/SUS)

P550 DHPN; P560 Hidropsia fetal devido a Isoimunização e P570 Kernicterus devido a Isoimunização.

Foram internados, no mesmo período, cerca de 520 casos de DHPN-RhD por ano, o que correspondeu a uma taxa de 0,18 casos por 1000 nascidos vivos.

As análises de frequência realizadas a partir do SIH/SUS apontaram para um possível sub-registro, tendo em vista que as estimativas encontradas foram 40% inferiores àquelas esperadas se a profilaxia foi adequada.

Chama a atenção a elevada incidência de casos de Kernicterus encontrados como descrito na tabela 1. Mesmo sem considerar a subnotificação, foram observados em média, 291 casos de Kernicterus (CID 10 P570), sendo a maior fração dos registros das internações no interior. No mesmo período, foram registrados 229 casos de Doença Hemolítica (CID 10 P550), uma fração menor quando comparada ao número de casos de Kernicterus que corresponde a uma taxa de 1 caso de Kernicterus para cada 10.000 nascimentos.

Na tabela 2 estão disponibilizados os resultados das frequências dos casos registrados no SIH/SUS com DHPN-RhD, conforme códigos CID-10^a rev definidos

pele consenso de especialistas, como descrito anteriormente na metodologia. Foram registradas 14345 internações de recém-nascidos acometidos por DHPN-RhD e que corresponderia a uma taxa de cinco casos para cada 1000 nascidos vivos.

Tabela 2: Número de Internações - Doença Hemolítica P550; P558; P560; P569; P570; P579; P588 e 50% dos casos de P599, por Região. Média do período 2007 – 2010.

Região	Capital	Interior	Total internações
Norte	448	502	949
Nordeste	828	1238	2066
Sudeste	2524	5222	7746
Sul	417	1988	2405
Centro-Oeste	398	781	1179
Brasil	4615	9730	14345

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) 2007-2010

P550(Isoimunização do feto e do recém-nascido); P558(Outras doenças hemolíticas do feto de dor recém-nascido Doença Hemolítica não especificada do feto e do recém-nascido); P560(Hidropsia fetal devido Isoimunização); P569(Hidropsia fetais devidas outras causas não hemolíticas e às não especificado); P570(Kernicterus devido Isoimunização); P579 (Kernicterus não especificado); P588 Icterícia neonatal devida a outras hemólises excessivas especificadas e 50% dos casos de P599(Icterícia neonatal não especificada)

Na tabela 3, estão disponibilizadas as estimativas do número de casos esperados e encontrados de recém-nascidos acometidos por DHPN-RhD por Macrorregião segundo o parâmetro proposto pelo NICE e de acordo com os registros da internação (SIH-SUS 2007-2010).

Tabela 3: Relação do número de casos esperados e encontrados de DHPN-RhD, por Região Média no período 2007-2010.

Região	Nascidos vivos	Estimativa dos casos esperados (NICE)	Nº de internações (SIH/SUS)	Taxa*
Norte	312740	313	949	3
Nordeste	868279	868	2066	2,4
Sudeste	1124010	1124	7746	6,9
Sul	367655	368	2405	6,5
Centro-Oeste	219719	220	1179	5,4
Brasil	2892401	2892	1435	5

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e SINASC e NICE

*nº casos encontrados/nascidos vivos

A taxa de DHPN-RhD para o Brasil foi de cinco casos por 1000 nascidos vivos. As taxas mais baixas foram encontradas nas Regiões Norte e Nordeste cujos valores foram 3,0 e 2,4 casos para cada 1000 nascidos vivos respectivamente. O número de casos encontrados por 1000 nascidos vivos nas regiões Sul e Sudeste correspondeu a mais que o dobro dos valores encontrados nas regiões Norte e Nordeste. A região Centro-Oeste apresentou taxa média em relação as outras Macrorregiões.

DISCUSSÃO

Estima-se que anualmente nos países de baixa renda mais de 1 milhão de mulheres Rh negativo não recebam profilaxia anti-D e cerca de 100.000 crianças nascem com DHPN-RhD.⁷ Na Índia e no Paquistão ,por exemplo, em torno de 56.000 e 17.000 recém-nascidos respectivamente a cada ano, são acometidos por DHPN-RhD.

No Brasil, não há dados oficiais sobre a estimativa da cobertura nacional da profilaxia anti RhD à gestante e o sobre o risco para o feto e recém-nascidos.⁹ A existência de falhas na aplicação dos protocolos de profilaxia, associada à má qualidade dos registros no monitoramento da DHPN dificultam ainda mais tal estimativa.¹⁰

Neste estudo, para todo o Brasil, encontrou-se uma taxa de incidência 5,0 casos por 1000 nascidos vivos, o que corresponde a um valor cinco vezes maior quando se compara com o parâmetro proposto pelo NICE. Esses resultados corroboram que mesmo com a profilaxia já instituída e preconizada pelo Ministério da Saúde, ainda existem possíveis falhas na implantação do protocolo, denotando a importância da profilaxia anti-D.

Em relação as taxas e os valores encontrados de DHPN-RhD entre as Macrorregiões, as informações analisadas a partir das internações registradas no SIH/SUS apontam para uma subnotificação importante da doença.

Apesar das taxas mais baixas encontradas nas regiões Norte e Nordeste, onde se espera uma menor proporção de mulheres brancas e conseqüentemente de Rh negativos, elas ainda estão acima daquela esperada se a profilaxia estivesse sendo feita sem falhas.

Entre os achados deste trabalho chamou atenção a elevada frequência de casos de Kernicterus. Neste caso específico, apesar da existência de subnotificação, a especificidade dos sinais clínicos, confirmou que o diagnóstico de DHPN-RhD não foi realizado no período pós-natal e a assistência a estes recém-nascidos foi inadequada demonstrando que a qualidade da Assistência Perinatal ainda é um grave problema de saúde pública.

A ocorrência de Kernicterus no País merece atenção quando se compara com a situação de outros Países onde se considera a administração da profilaxia correta. Na Dinamarca o Kernicterus nos recém-nascidos a termo ou próximo do termo não tinha sido descrito nos últimos 20 anos até 1994; de 1994 a 2002 foram diagnosticados apenas 8 casos.^{11, 12, 13}

Um estudo de vigilância de dois anos no Reino Unido detectou seis casos com uma incidência de um caso de Kernicterus em 100.000 nativos. Nos Estados Unidos, a incidência é de um para cada 40.000 nascimentos.¹¹

No Brasil, segundo os dados aqui apresentados, encontrou-se uma taxa de incidência de 4 casos para cada 40.000 nascimentos, considerando apenas os casos de

internação por Kernicterus. Este número pode ser ainda mais elevado se forem considerados os casos de óbitos relacionados à doença.

A DHPN é uma doença evitável com uma grande repercussão na mortalidade e na morbidade de recém-nascidos acometidos, mas no momento as informações sobre sua real ocorrência não estão adequadamente registrados impedindo a tomada de decisões sobre a sua prevenção. A proposta deste estudo foi tentar encontrar nas bases de dados disponíveis no SUS uma metodologia capaz de mapear a ocorrência do problema. As bases sozinhas não foram capazes de evidenciar o problema, sendo necessário portanto, simulações com consenso de especialistas em relação a forma como poderia estar registrado o diagnóstico e a utilização de dados oriundos da literatura nacional e internacional.

Os resultados finais deste estudo em relação aos casos incidentes da doença podem ser corroborados, por exemplo, pela composição étnica da população brasileira, uma vez que este é um dos fatores que influenciam a distribuição de frequências fenotípicas do grupo sanguíneo RhD. Sabe-se que a região Sul existe uma grande maioria de brancos, de origem europeia, onde há maior prevalência do tipo sanguíneo Rh negativo, diferente da região Norte com uma menor proporção de brancos segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE).¹⁵

CONCLUSÃO

Nas últimas décadas, o Brasil experimentou sucessivas transformações nos determinantes sociais das doenças e na organização dos serviços de saúde.¹⁵

Apesar das melhorias ocorridas, as gestantes Rh negativo e seus filhos ainda estão sujeitos ao risco de erros evitáveis.¹⁶ Além das falhas na aplicação dos protocolos

anti RhD que causam uma alta incidência de mulheres Aloimunizadas, ainda existe grande possibilidade de que haja falha no diagnóstico Pré-natal, devido à alta incidência de Kernicterus encontrada no País.

Desta forma, a situação da DHPN-RhD no país aqui apresentada, demonstra inicialmente a necessidade de soluções para contornar os problemas nos registros das bases de dados nacionais, o que ajudaria a mapear a ocorrências de casos pelas diversas macrorregiões do país. Uma proposta seria vincular o faturamento das gestações de alto risco as Autorizações Procedimentos Ambulatoriais (SIA/SUS- APAC).

Com a notificação correta da DHPN-RhD pode-se então, definir estratégia de intervenção efetiva na redução da doença em questão, através da garantia do fornecimento da Imunoglobulina anti RhD à gestante com o tipo sanguíneo Rh negativo de acordo com a necessidade de cada região do país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molilison PL, Engelfriet CP, Conteras M. Haemolytic disease of the Fetus and the Newborn. Blood Transfusion in Clinical Medicine. Thenth edition. Black Well Science Ltd.;1997
2. Junqueira PC. Doença Hemolítica Perinatal. 1ª Edição. São Paulo: Editora ANDREI; 1991
3. Murray NA, Roberts IAG. Haemolytic Disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2007; 92:83-88
4. Hadley AG, Soothill P. The Alloimmune disorders of pregnancy. 2002. Cambridge University Press, New York
5. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, REES A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2009;13(10). DOI: 10.3310/hta 13100
6. National Institute for Health And Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are RhD negative .Review of NICE technology appraisal guidance 41: 2008 August. (Review date: May 2011). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA156Guidance.pdf>
7. Alvin Z., Vinod K P. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96:2 F84-F85 Published Online First: 30 October 2010 . Doi:10.1136/adc.2009.181172
8. Amorim-Filho LM, Ximenes GV, Susana TC, Mello SM, Castilho SL, Lopes MED. Reasons for anti-D alloimmunization in Brazilian Blood Donors. Transfusion 2003;43:96A.
9. Lobato G, Reichenheim ME, Coeli MC. SIH-SUS no Monitoramento da Doença Hemolítica Perinatal – Cadernos de Saúde Pública 2008; 24(3): 606-614.
10. Baiochi E, Camano L, Sass N, Colas OR. Frequências dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e RhD em puérperas e seus recém-nascidos. Rev. Assoc. Med. Bras. [serial on the Internet]. 2007 Feb [cited 2013 July 04] ; 53(1): 44-46. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302007000100018&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302007000100018>..
11. Bhutani VK, Donn SM, Johnson. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions. J Perinatol. 2009 Feb;29 Suppl 1:S20-4. doi: 10.1038/jp.2008.212.
12. Bhutani VK, Johnson L. Risk management of severe neonatal hyperbilirubinemia to prevent kernicterus. Clin Perinatol. 2005;32:125–39
13. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. Acta Paediatr 2000;89:1213-7; Bjerre JV, Ebbesen F. Incidence of kernicterus in newborns infants in Denmark. Ugeskr Laeger 2006;168:686-91

14. Buthani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006;30:89-97.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso em 04/07/2013. Disponível http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/caracteristicas_raciais/tab_2.7.pdf
16. Victora GC, Aquino EML, Leal MC et.al. Saúde de Mães e Crianças no Brasil: progressos e desafios. Publicado online DOI: 10.1016/S0140-67368(11)60138-4

7- ARTIGO NÃO PUBLICADO

CARGA DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL RhD NO BRASIL

RESUMO

CARGA DA DOENÇA HEMOLÍTICA RhD NO BRASIL

Introdução: A Doença Hemolítica Perinatal RhD (DHPN-RhD) é decorrente da passagem transplacentária de anticorpos maternos anti Rh positivo causando hemólise no feto e recém-nascido. Este processo pode ser prevenido pela administração de imunoglobulina anti-Rh D, no entanto, quando instalada, é irreversível. Os pacientes afetados poderão desenvolver anemia e icterícia que se não tratadas adequadamente, levam a dano cerebral irreversível, clinicamente conhecido como Kernicterus ou morte. Apesar da existência de profilaxia adequada, a DHPN-RhD ainda é prevalente no Brasil, mas não é considerada para cálculo nos Estudos de Carga de Doença. Considerando que ela possa representar uma fração importante da morbidade e mortalidade perinatal e neonatal este trabalho propõe o cálculo da carga da DHPN-RhD no Brasil

Objetivo: Calcular a Carga da DHPN-RhD no Brasil e Regiões do País

Método: O indicador utilizado neste estudo foi o número de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade DALY (Disability Adjusted Life Years). O número de DALY foi calculado a partir da soma de duas parcelas: Anos de Vida Perdidos por Morte Prematura (YLL - Years of Life Lost,) e os Anos de Vida Perdidos devido à Incapacidade (YLD - Years Lived with Disability. Os dados para o cálculo do YLL foram obtidos através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS). No processo de estimação do YLD, foram utilizados, como parâmetros clínicos epidemiológicos, os casos incidentes, a duração e o peso médio das incapacidades. O número de casos incidentes calculados através da análise do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). No caso da DHPN-RhD sem sequelas a duração considerada foi de até 30 dias. Devido à gravidade do Kernicterus, considerou-se como duração 50% da expectativa de vida estimada para o País e para as macrorregiões. Para avaliar as estimativas dos pesos das incapacidades optou-se utilizar o peso 0,894 para os casos de DHPN-RhD sem sequelas e 0,459 para os casos de Kernicterus, considerando as sequelas neurológicas relacionadas ao quadro.

Resultados: A DHPN-RhD possui as menores taxas de DALY em todas as regiões do País comparando com os outros eventos perinatais. As regiões Norte e Nordeste tiveram as maiores taxas para todos os eventos neonatais com exceção da DHPN-RhD cuja segunda maior taxa foi a da região Sul. Quando analisados o componente YLL, as maiores taxas estão nas regiões Norte e Nordeste e a menor no Sudeste. Em relação ao YLD, observa-se uma inversão em relação aos valores encontrados para o componente YLL, isto é, as maiores taxas foram aquelas das regiões Sudeste e Sul.

Conclusão: Apesar de a Carga da DHPN-RhD no Brasil ser muito inferior aos outros eventos perinatais ele demonstra uma herança histórica de ausência de investimentos no Norte e Nordeste como demonstrado em nosso trabalho, onde o risco de morrer por DHPN-RhD é maior que nas regiões Sul e Sudeste. Assim, para o declínio da DHPN-RhD no nosso país há necessidade de melhorar a assistência perinatal e também de um reconhecimento político da contingência dessas desigualdades regionais e da necessidade de priorizar a profilaxia ao invés de tratamento.

Descritores: Carga de Doença, Saúde Pública, Isoimunização RhD

ABSTRACT

Introduction: Rhesus Haemolytic Disease (RHD) occurs due passage of maternal antibodies anti RhD by placenta causing hemolysis in fetus and newborn. This can be prevented by administration of anti-Rh D immunoglobulin, however, when installed, is irreversible. Affected patients may develop anemia and jaundice which if not treated, lead to irreversible brain damage known as kernicterus or death. Despite the existence of appropriate prophylaxis to RhD-DHPN is still prevalent in Brazil, but is not considered for calculating the Burden of Disease Study. Whereas it may represent an important fraction of perinatal morbidity and mortality and neonatal this paper proposes calculation the burden of Rhesus Haemolytic Disease in Brazil

Objective: To calculate burden of Rhesus Haemolytic Disease in Brazil and Macroregions

Methods: The indicator used in this study was the number of years of life lost disability-adjusted DALY (Disability Adjusted Life Years). The number of DALYs was calculated from the sum of two components: Years of Life Lost to Premature Death (YLL-Years of Life Lost) and Years of Life Lost due to Disability (YLD - Years Lived with Disability. Data for the calculation of YLL was obtained through the Information System (SIM / DATASUL.) In the process of estimation of YLD were used as clinical epidemiological incident cases, the length and weight of disabilities. The number of incident cases calculated through analysis of the Hospital Information System of the Unified Health System (SIH-SUS). In the case of RhD without sequelae was considered the duration of up to 30 days due but to the severity of kernicterus it was considered as 50% of the duration estimated life expectancy. To evaluate the estimates of the weights of disabilities we use the weight to 0,894 cases of RHD without sequelae and 0.459 for cases of kernicterus considering neurological sequelae.

Results: RHD has the lowest rates of DALYs in all regions of the country compared to other perinatal events. The North and Northeast had the highest rates for all events with the exception in the South were the rates RHD DALYS was the second highest. When analyzed the component YLL rates are the highest in the North and Northeast and the lowest rate in the Southeast. Regarding the YLD observed a reversal of the values found for the YLL component is the highest rates were those from Southeast and South

Conclusion: Despite the burden of RhD Hemolytic Disease Perinatal in Brazil is much lower than the other perinatal events there is a historical legacy of lack of investment in the North and Northeast as demonstrated in our work where the risk of dying from DHPN-RhD is higher than in the South and Southeast. So for the decline of DHPN-RhD in our country there is a need to improve perinatal care and also a political recognition of the contingency of these regional inequalities and the need to prioritize the prevention rather than treatment.

MeSH: Burden Disease, Public Health, Rh Isoimmunization

INTRODUÇÃO

O Cálculo de Carga de uma Doença vem como uma proposta metodológica que procura medir, simultaneamente, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos de uma população. Atualmente, no Brasil, os estudos de cálculo de Carga de Doenças, no grupo de causas perinatais, foram utilizados apenas a prematuridade; asfixia e sepse. A Doença Hemolítica Perinatal RhD (DHPN-RhD) não é considerada para este cálculo.

Esta patologia é decorrente de um processo imunológico onde mulheres com tipo sanguíneo Rh negativo desenvolvem anticorpos anti Rh positivo (Aloimunização RhD) que ultrapassam a barreira placentária e causam hemólise no recém-nascido. Este processo pode ser prevenido pela administração de imunoglobulina anti-Rh D, no entanto, quando instalada, é irreversível.^{1,2,3}

A gravidade deste quadro se deve ao fato de que os fetos e recém-nascidos afetados poderão desenvolver anemia e icterícia que se não tratadas adequadamente levam a dano cerebral irreversível, clinicamente conhecido como Kernicterus ou morte.¹

A ocorrência desta doença na nossa população nos dias atuais, a despeito da existência de profilaxia adequada, demonstra que, apesar de nas últimas três décadas o Brasil ter passado por sucessivas transformações nos determinantes sociais de doenças e na organização dos serviços de saúde, muitos desafios importantes ainda persistem.⁴. Identificar e dimensionar como diferentes agravos de saúde podem afetar a saúde da nossa população pode ser o primeiro passo.

Acreditando que a DHPN-RhD ainda representa uma fração importante da morbidade e mortalidade perinatal e neonatal, considerando as condições perinatais como um indicador sensível da adequação da assistência obstétrica e neonatal e, a

necessidade de programas de intervenção, nesta área, justificam este estudo. ⁵ Temos como objetivo o cálculo da Carga da DHPN-RhD no Brasil e Regiões do País para o ano de 2008.

MATERIAIS E MÉTODOS

O indicador utilizado neste estudo foi o número de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade DALY (Disability Adjusted Life Years). Neste trabalho, o número de DALY foi calculado a partir da soma de duas parcelas: Anos de Vida Perdidos por Morte Prematura (YLL - Years of Life Lost,) e os Anos de Vida Perdidos devido à Incapacidade (YLD - Years Lived with Disability). No cômputo do DALY consideramos os valores por Região e para o País como um todo e em ambos os sexos. A taxa de desconto de 3%, proposta na metodologia dos estudos de carga global de doença, foi incorporada aos cálculos da na carga de mortalidade (YLL) e na carga de morbidade (YLD).

Cálculo YLL: Mortalidade:

Os dados de mortalidade utilizados para calcular as estimativas de YLL foram obtidos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS) e referem-se à média dos óbitos por DHPN-RhD ocorridos no período de 2007-2009, para ambos os sexos, segundo a região. Foram obtidos após imputação dos valores ignorados para sexo e idade, redistribuição das causas mal definidas (CID 10 rev R00-R99), redistribuição dos códigos-lixo da septicemia (CID 10 rev A40-A41) e aplicação dos fatores de correção de sub-registro de óbitos segundo UF, sexo e grupo etário.

Considerando a subnotificação e a ocorrência de DHPN-RhD não classificadas corretamente, ⁶ o procedimento de identificação dos casos de DHPN-RhD (utilizando os códigos da Classificação Internacional de Doenças 10ª revisão- CID10), foi iniciado

com a consulta a Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS para identificar os diagnósticos relacionados ao procedimento 03.03.16.004-7 – Tratamento de transtornos hemorrágicos e hematológicos de feto e do recém-nascido. Nesta etapa foram identificados 63 diagnósticos compatíveis com o procedimento. A determinação da relação final de diagnósticos de DHPN-RhD foi obtida através do consenso dos seguintes especialistas: um neonatologista clínico, um neonatologista com expertise em sistema de informação e um médico hematologista. Os diagnósticos selecionados foram: P550 (Isoimunização do feto e do recém-nascido); P558 (Outras doenças hemolíticas do feto e do recém-nascido não especificada); P560 (Hidropsia fetal devido Isoimunização); P569 (Hidropsia fetal devida outras causas não hemolíticas e às não especificado); P570 (Kernicterus devido Isoimunização); P579 (Kernicterus não especificado); P588 (Icterícia neonatal devida a outras hemólises excessivas especificadas) e 50% dos casos codificados de P599 (Icterícia neonatal não especificada). Foram utilizados apenas 50% dos casos codificados do P599 a fim de minimizar o efeito da má qualidade da codificação dos diagnósticos no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS). A utilização de códigos não específicos pode implicar uma sobre-estimativa do parâmetro de interesse.

A carga de mortalidade, representada no DALY pela componente YLL (Years of Life Lost), representa o número de anos de vida perdidos por morte prematura. O procedimento de cálculo utilizado considera os valores de expectativa de vida da tábua modelo elaborado por Coale & Guo com aplicação de taxa de desconto no valor de 3%.

Cálculo YLD

No processo de estimação do YLD, foram utilizados como parâmetros clínicos epidemiológicos os casos incidentes, a duração e o peso médio das incapacidades. Como descrito a seguir:

Estimativa de incidência:

A ocorrência de DHPN-RhD começa no período uterino e continua após o nascimento por um período em média de 90 dias, sendo cruciais os primeiros dias após o nascimento. Este fato se deve à necessidade de acompanhamento e tratamento adequados, que se não realizados acarretará um grande risco de sequelas. A mais grave é o Kernicterus que se caracteriza por uma encefalopatia crônica não progressiva caracterizada por sequelas neurológicas graves.

Desta forma, utilizando os códigos da CID10^a rev descritos anteriormente, foi obtido o número de casos incidentes para cada ano do período de 2007-2010, através da análise do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). Considerou-se a média do número de internações no período por macrorregião. Os casos de Kernicterus foram tabulados separadamente, por apresentarem um comprometimento clínico maior, portanto um maior risco de evolução clínica com sequela neurológica.

No Brasil, apesar de conhecida uma estimativa de 10% na população de mulheres em idade fértil com fator Rh negativo, não há informação oficial sobre a cobertura de profilaxia impedindo uma estimativa da incidência de DHPN-RhD.⁹ Desta forma, realizou-se pesquisa bibliográfica como referência para fins de comparação e definição do parâmetro de incidência em países onde o perfil de mulheres em risco de Aloimunização é semelhante ao Brasil.¹⁰

Definição de casos e sequelas

Categoria da Doença	Severidade e Sequelas	Definição
Doença Hemolítica Perinatal RhD (DHPN-RhD)		Anemia Hemolítica no feto e recém-nascidos decorrente da passagem de anticorpos anti RhD
	Kernicterus	Encefalopatia crônica não progressiva caracterizada por sequelas neurológicas graves causadas pela impregnação da bilirrubina no cérebro

No caso da DHPN-RhD sem sequelas, a duração considerada foi de até 30 dias, devido à necessidade de internação precoce e resolutividade relativamente rápida da doença. Em algumas situações clínicas, existe a necessidade da realização de hemotransfusão, mesmo após a alta hospitalar. No caso do Kernicterus, devido às sequelas neurológicas graves e por não possuir definição na literatura sobre carga de doença, considerou-se como duração o mesmo parâmetro utilizado nas estimativas realizadas para asfixia, 50% da esperança de vida estimada para o País e para as macrorregiões.

Peso da incapacidade

Para avaliar as estimativas dos pesos das incapacidades foram revisados os pesos utilizados nos diversos estudos de Carga de Doença. Foi igualmente realizada revisão de literatura nas principais bases de dados. No entanto, não se encontrou peso de incapacidade específico para DHPN-RhD ou Kernicterus.

Em vista desta dificuldade e para avaliar os pesos das incapacidades a serem utilizados neste estudo, optou-se por realizar uma nova consulta aos especialistas na área de Neonatologia e Hematologia que decidiram utilizar o peso 0,894 para os casos

de DHPN-RhD, o mesmo utilizado para os casos de septicemia tendo em vista que a DHPN-RhD é um episódio agudo com cura completa, Não foram consideradas outras sequelas exceto o Kernicterus, que é a mais grave. No caso do Kernicterus, pelas mesmas questões relacionadas à inexistência de pesos calculados na metodologia da Carga de Doença, foi considerado após consenso de especialistas o mesmo peso utilizado para asfixia, 0,459, com base nas sequelas neurológicas relacionadas ao quadro.^{8, 11}

RESULTADOS

Na tabela 1, estão apresentados os valores do DALY para DHPN-RhD, em cada macrorregião e para o país como um todo. Esses valores são comparados com os valores encontrados para outros eventos perinatais como baixo peso (BP) e prematuridade (PMT), asfixia e trauma ao nascer, septicemia, prematuridade e asfixia.

Tabela 1: Taxa DALY para as doenças do período perinatal (não residuais) segundo Grandes Regiões.

Brasil, 2008

Doenças Perinatais	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro Oeste
Taxa DALY / mil habitantes						
Baixo Peso e Prematuridade	103,3	133,1	121,7	89,3	82,5	84,6
Asfixia e trauma	119,9	154,8	160,2	88,5	89,6	99,1
Septicemia do recém-nascido	103	139,5	126,7	85,7	75,9	90,8
Baixo peso, prematuridade e Asfixia	53,3	62,8	60,3	47,5	46,1	49
DHPN	3,2	5,6	3,4	2,1	4,5	2,9
Razão de taxas						
Baixo Peso e Prematuridade	100	129	118	86	80	82
Asfixia e trauma	100	129	134	74	75	83
Septicemia do recém-nascido	100	135	123	83	74	88
Baixo peso, prematuridade e Asfixia	100	118	113	89	86	92
DHPN	100	175	106	66	141	91

Na parte inferior da tabela, encontram-se os valores da razão de taxas calculadas também para as regiões e para o país. Inicialmente, destacamos que a DHPN-RhD, comparando com outros eventos perinatais, possui menores taxas em todas as regiões do País. As regiões Norte e Nordeste tiveram as maiores taxas para todos os eventos neonatais com exceção da DHPN-RhD cuja segunda maior taxa foi a da região Sul (4,5 por mil habitantes).

Ao compararem-se as regiões Norte e Nordeste onde o acesso a saúde é pior, observa-se que a taxa do Norte é 1,6 vezes maior do que a encontrada para a região Nordeste. Já, a comparação da macrorregião Norte com a macrorregião Sudeste (mais baixo valor encontrado de Daly) a razão entre as taxas estimadas é 2,6 vezes maior. As taxas estimadas para as regiões Sudeste e Centro Oeste (2,1 e 2,9 por mil habitantes respectivamente) estão abaixo da média nacional, que foi de 3,2 por mil habitantes.

Ao analisar-se a razão de taxas, chama a atenção o excesso de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade da região Norte, que excede em 75% a média nacional. A região Sul também merece destaque com 41%. Em relação as outras condições neonatais, vale ressaltar o excesso de DALY na região Norte, com exceção de asfixia e trauma cuja razão de taxa mais elevada foi a da região Nordeste.

Os valores das razões de taxas calculadas para as doenças perinatais seguem padrão semelhante; sendo mais elevadas nas regiões mais pobres, exceto para a Doença Hemolítica, cuja taxa é superior na região Sul, como já apontado anteriormente.

Na tabela 2 estão disponibilizados os valores da carga de mortalidade (YLL). As menores taxas corresponderam às regiões Sudeste (0,6 por mil habitantes), Centro-Oeste (1,2 por mil habitantes) e Sul (1,4 por mil habitantes) No Sudeste, o componente de mortalidade é baixo quando comparado as outras regiões do Brasil.

Tabela 2: Taxa YLL para as doenças do período perinatal (não residuais) segundo Grandes Regiões Brasil 2008 Brasil, 2008

Doenças Perinatais	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro Oeste
Taxa YLL / mil habitantes						
Baixo Peso e Prematuridade	82,3	118,2	109,2	61,4	54,1	63,9
Asfixia e trauma	102,5	128,9	144,6	71	75,1	81,2
Septicemia do recém-nascido	103,2	138,7	126	84,9	75,1	90,2
Baixo peso, prematuridade e Asfixia	35,1	46,1	45	27,7	23,1	33
DHPN	1,8	4,9	2,6	0,6	1,4	1,2
Razão de taxa						
Baixo Peso e Prematuridade	100	144	133	75	66	78
Asfixia e trauma	100	126	141	69	73	79
Septicemia do recém-nascido	100	134	122	82	73	87
Baixo peso, prematuridade e Asfixia	100	131	128	79	66	94
DHPN	100	272	144	33	78	67

Se compararmos as Regiões Norte e Sul observa-se que a carga de mortalidade é 3,5 vezes maior do que a região Sul. Se compararmos ainda a taxa da região Norte em relação àquela da região Sudeste, onde foi encontrada a menor carga de mortalidade, a razão taxa chega a ser oito vezes maior.

Além disso, há um excesso da carga de mortalidade para todos os eventos neonatais nas regiões Norte e Nordeste. No entanto, o excesso de carga de mortalidade (172% acima da média nacional) encontrado para a região Norte merece ser destacado.

Na tabela 3, encontram-se estimadas as taxas e a razão de taxas da carga de morbidade (YLD anos de vida perdidos por incapacidade) para as regiões e para o Brasil. Para este componente, quando se compara os resultados para as macrorregiões, apresentados na tabela anterior, observa-se uma inversão em relação aos valores encontrados para o componente YLL, isto é, as maiores taxas foram aquelas das regiões Sudeste (1,4 por mil habitantes), Centro Oeste (1,7 por mil habitantes) e Sul (3,2 por mil habitantes).

Tabela 3: Taxa YLD e razão de taxas para as doenças do período perinatal (não residuais) segundo Grandes Regiões. Brasil, 2008

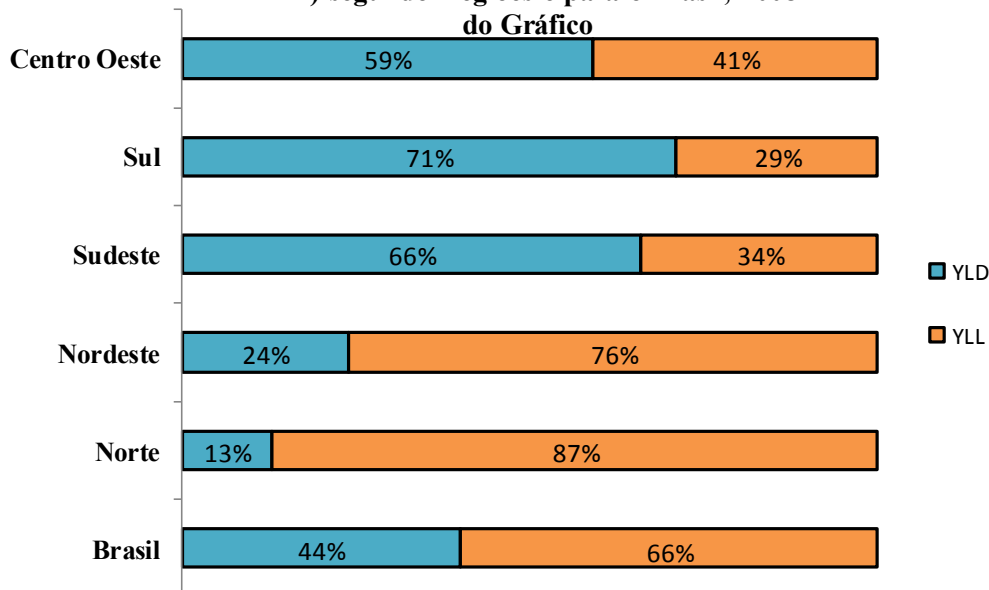
Doenças Perinatais	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro Oeste
Taxa YLD / mil habitantes						
Baixo Peso e Prematuridade	21	14,9	12,4	27,9	28,4	20,7
Asfixia e trauma	17,4	25,9	15,6	17,5	14,5	17,9
Septicemia do recém-nascido	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	0,7
Baixo peso, prematuridade e Asfixia	18,1	16,8	15,4	19,8	23,1	16
DHPN	1,4	0,7	0,8	1,4	3,2	1,7
Razão de taxa (%)						
Baixo Peso e Prematuridade	100	71	59	133	135	99
Asfixia e trauma	100	149	90	101	83	103
Septicemia do recém-nascido	100	100	88	100	100	88
Baixo peso, prematuridade e Asfixia.	100	93	85	109	128	88
DHPN	100	50	57	100	229	121

A maior carga de morbidade está concentrada nas regiões Centro Oeste (1,7 por mil habitantes) e Sul (3,2 por mil habitantes), sendo cerca de duas vezes maior a razão entre o Sul e o Centro Oeste. Comparando a região Sul com as regiões Norte e Nordeste,, o componente de morbidade é quase 5 vezes maior em relação à primeira cerca de 4 vezes maior do que o Nordeste.

A razão de taxas deste componente do DALY aponta que a carga de morbidade na região Sul é 129% superior quando comparada à média nacional e que as regiões Norte e Nordeste possuem cerca de 50% da carga de morbidade do País para DHPN.

No Gráfico 1, observa-se a distribuição dos componentes dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (anos de vida perdidos por morte prematura –YLL e anos de vida perdidos por incapacidade- YLD). Os dados disponibilizados no gráfico realçam a importância da carga de mortalidade nas regiões Norte e Nordeste, enquanto o maior peso da carga de morbidade ficou para as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste.

Gráfico 1- Porcentagem relativa dos componentes do DALY (YLL e YLD) segundo Regiões e para o Brasil, 2008

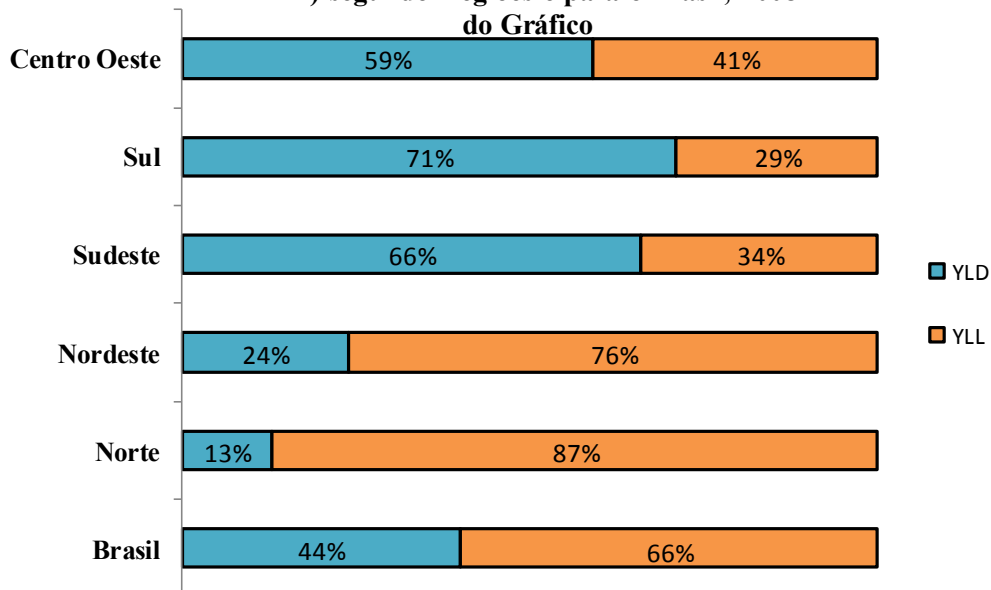


DISCUSSÃO

Na prática, o que foi observado neste estudo é que, apesar da taxa de DALY da DHPN-RhD ser menor quando comparada aos DALYs correspondentes aos outros eventos neonatais, existe uma tendência, como as outras causas de Doenças Perinatais de valores mais elevados nas regiões mais pobres do País (Norte e Nordeste). É possível que, nessas regiões, tais valores sejam ainda mais altos devido aos óbitos fetais não computados, à dificuldade de diagnóstico e à subnotificação dos casos de DHPN-RhD e pela utilização de códigos da CID 10 rev inadequados.

No caso da Região Sul, onde o valor de DALY é alto e próximo ao da Região Norte, acreditamos que o resultado encontrado possa ser explicado por uma notificação mais adequada dos casos ou talvez por uma incidência maior de pacientes Aloimunizadas, tendo em vista que o percentual de mulheres Rh negativa na população branca e europeia é maior.^{3,8} Dados do Ministério da Saúde, mostram que em 2012 nas regiões Norte e Centro-Oeste, a frequência de doadores Rh negativo foi de 7,6% não

Gráfico 1- Porcentagem relativa dos componentes do DALY (YLL e YLD) segundo Regiões e para o Brasil, 2008



DISCUSSÃO

Na prática, o que foi observado neste estudo é que, apesar da taxa de DALY da DHPN-RhD ser menor quando comparada aos DALYs correspondentes aos outros eventos neonatais, existe uma tendência, como as outras causas de Doenças Perinatais de valores mais elevados nas regiões mais pobres do País (Norte e Nordeste). É possível que, nessas regiões, tais valores sejam ainda mais altos devido aos óbitos fetais não computados, à dificuldade de diagnóstico e à subnotificação dos casos de DHPN-RhD e pela utilização de códigos da CID 10 rev inadequados.

No caso da Região Sul, onde o valor de DALY é alto e próximo ao da Região Norte, acreditamos que o resultado encontrado possa ser explicado por uma notificação mais adequada dos casos ou talvez por uma incidência maior de pacientes Aloimunizadas, tendo em vista que o percentual de mulheres Rh negativa na população branca e europeia é maior.^{3,8} Dados do Ministério da Saúde, mostram que em 2012 nas regiões Norte e Centro-Oeste, a frequência de doadores Rh negativo foi de 7,6% não

havendo diferenças significativas em relação a população negroide.¹² Na região Sul, segundo dados do Hemocentro Regional de Cruz Alta, 15% dos doadores de sangue é Rh negativo, o dobro daquele encontrado na região Norte o que justificaria os nossos achados.¹³

Seguimos na mesma discussão em relação aos componentes YLL e YLD, onde ficam nítidas as diferenças regionais. Da mesma forma que as outras causas de doenças perinatais, nota-se claramente que os pacientes que nascem por DHPN-RhD, nas regiões Norte e Nordeste, têm uma possibilidade de óbito pela doença muito maior que nas regiões Sul e Sudeste.

As diferenças regionais encontradas neste trabalho, nos valores de DALYS e dos componentes YLL e YLD, demonstram que no Brasil as mudanças ocorridas nos padrões de morte e morbidades não são uniformes, e não têm ocorrido da mesma forma que na maioria dos países industrializados, mesmo por vizinhos latino-americanos como o Chile, Cuba e Costa-Rica.⁷

Nesses países, os maiores valores de DALY estão relacionados principalmente às doenças crônicas não transmissíveis, estando as Doenças Perinatais ocupando as últimas colocações no *ranking* da Carga de Doença.¹⁴ Mesmo em países industrializados, onde o a carga das doenças perinatais é calculada, nota-se que o componente de morbidade (YLD) representa uma fração muito maior do DALY do que o de mortalidade (YLL).¹⁵

Não há descrição de cálculo da carga da DHPN-RhD nos estudos internacionais de Carga de Doença¹⁰ mas, comparando com as outras causas perinatais, a alta contribuição do componente de mortalidade do DALY, nas regiões Norte e Nordeste, é semelhante a países como Moçambique, Peru e África do Sul.¹⁴

Apesar das dificuldades metodológicas encontradas neste trabalho, relacionadas principalmente à notificação correta nos Sistemas de Informação do país (SIM e SIH/SUS) ficou claro que a gratuidade na utilização dos Serviços Públicos do SUS não foi o suficiente para que exista equidade ao acesso a este serviço e qualidade no cuidado da saúde destes pacientes. É nítido que nas regiões Norte e Nordeste a assistência à saúde dispensada à gestante Aloimunizada e ao recém-nascido acometido está muito aquém daquela oferecida nas regiões Sudeste e Sul.

Desta forma, é possível afirmar que as gestantes Aloimunizadas e os recém-nascidos com DHPN-RhD, residentes nas regiões Sul e Sudeste, apresentam maiores oportunidades de serem captados pelos serviços de saúde do que os residentes em outras regiões no Brasil.

CONCLUSÃO

Apesar da Carga da Doença Hemolítica Perinatal RhD no Brasil ser muito inferior a Asfíxia, Seps e Prematuridade, independente da medida, ela expõe disparidades e desigualdades, de acordo com a localização geográfica, renda e outros gradientes de riqueza e poder.

Muito esforço tem sido realizado pelos últimos governos em ampliar o acesso da população à saúde, mas a herança histórica da ausência de investimentos no Norte e Nordeste e de políticas específicas para o enfrentamento de problemas característicos ainda determina o panorama crítico da saúde da população nessas regiões, como demonstrado em nosso trabalho.

Melhorar a assistência à gestante Aloimunizada e o cuidado ao recém-nascido acometido é necessário e urgente, principalmente nas regiões Norte e Nordeste, porém não é o suficiente para a solução deste problema. Oferecer um Pré-natal de qualidade às

gestantes com tipo sanguíneo Rh negativo e a garantir o fornecimento adequado de Imunoglobulina anti Rh, este sim seria o primeiro passo.

Desta forma o declínio da DHPN-RhD no nosso país não depende apenas de uma ação médica e de suas terapias, mas também de um reconhecimento político da contingência dessas desigualdades regionais e da necessidade de priorizar a profilaxia ao invés de tratamento.¹⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray NA, Roberts IAG. Haemolytic Disease of the Newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2007; 92:83-88
2. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2009;13(10). DOI: 10.3310/hta 13100
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are RhD negative .Review of NICE technology appraisal guidance 41: 2008 August.(Review date: May 2011).
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA156Guidance.pdf>
4. Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Celia L Szwarcwald CL. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60138-4
5. Lansky S, Franca E, Leal MC . Mortalidade perinatal e evitabilidade: revisão da literatura. Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 36, n. 6, Dec. 2002 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000700017&lng=en&nrm=iso>. access on 20 May 2013.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000700017>. 3 4
6. Lobato G, Reichenheim ME, Coeli MC. SIH-SUS no Monitoramento da Doença Hemolítica Perinatal – Cadernos de Saúde Pública 2008; 24(3): 606-614
7. Schramm JMA, Oliveira A F , Leite IC, Valente JG, Gadelha ÂMJ, Portela MC et al . Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. Ciênc. saúde coletiva [periódico na Internet]. 2004 Dez [citado 2013 Maio 15] ; 9(4): 897-908. Disponível em:
http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000400011&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232004000400011>.
8. Murray, C.J.L., 1996. Rethinking DALYs. In: The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 (C.J.L.Murray & A.D. Lopez., ed.), Cambridge: Harvard University Press
9. Amorim L, Ximenes GV, Susana TC, Mello SM, Castilho SL, Lopes MED. Reasons for anti-D alloimmunization in Brazilian blood donors – Transfusion 2003; 43:96A
10. Zipursky A , Vinod KP. The Global burden of Rh disease. Achives Disease Child Neonatal 2011;96: F84-85.
11. Stouthard M , Essink-Bot M, Bonsel G, Barendregt J, Kramers P. 1997. Disability weights for diseases in the Netherlands. Rotterdam, Department of Public Health, Erasmus University.

12. Ministério da Saúde. Segurança Transfusional: um olhar sobre os serviços de hemoterapia das regiões Norte e Centro Oeste do Brasil. Brasília-DF, 2012. Acesso em 03/07/2013. Disponível em : http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca_transfusional_hemoterapia_centro_oeste_norte_brasil.pdf
13. Ferreira DM, Griza D, Sisti E. Análise dos aspectos epidemiológicos, hematológicos e sorológicos presentes em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Cruz Alta. Revista Brasileira de Computação Aplicada. 2012;44(1):10-4
14. Christopher JL Murray, Majid Ezzati, Abraham D Flaxman, Stephen Lim, Rafael Lozano, Catherine Michaud, Mohsen Naghavi, Joshua A Salomon, Kenji Shibuya, Theo Vos, Alan D Lopez . GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology. The Lancet; 380, Issue 9859: 2055 - 2058. doi:10.1016/S0140-6736(12)62134-5
15. Global Burden of Disease Country Profiles. Institute for Health Metrics and Evaluation. Acesso em 18/05/2013. Disponível em <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/country-profiles>
16. David S. Jones, M.D., Ph.D., Scott H. Podolsky, M.D., and Jeremy A. Greene, M.D., Ph.D. The Burden of Disease and the Changing Task of Medicine. N Engl J Med 2012; 366:2333-2338 June 21, 2012 DOI: 10.1056/NEJMp1113569

8- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tradicionalmente, têm sido utilizados os indicadores de mortalidade para identificar e priorizar necessidades e problemas de saúde, e monitorar o estado de saúde das populações. Quanto aos indicadores de morbidade, a sua utilização tem sido mais limitada, devido a problemas que têm a ver não só com a qualidade dos dados, como também com o acesso aos mesmos e às respectivas fontes de informação. O DALY vem sendo usado por muitos países como um indicador de saúde, pois utiliza dados de morbidade, de mortalidade e possibilita acompanhar esta evolução do perfil epidemiológico da saúde das populações.

Existem críticas ao seu uso, principalmente em relação ao ajuste feito por uma função de ponderação de idade que atribui pesos menores aos anos perdidos no início e fim do ciclo da vida e incorporação de taxa de desconto que dá importância maior aos anos de vida saudável perdidos no presente. No caso específico deste trabalho, a baixa confiabilidade dos dados dos sistemas de informação epidemiológicos do nosso país e a necessidade de inferir alguns dados.

De qualquer forma, acreditamos que mesmo com todas as críticas ao uso do DALY como indicador de saúde e das dificuldades metodológicas encontradas é possível utilizar o DALY como um indicador de saúde relevante para a DHPN-RhD e, associados a outros indicadores de mortalidade e de morbidade, vai aumentar nosso conhecimento sobre as principais necessidades em cada região do país.

Atualmente, no Brasil, os estudos de cálculo de Carga de Doenças, no grupo de causas perinatais, foram utilizados apenas a prematuridade; asfixia e sepse. A Doença Hemolítica Perinatal RhD (DHPN-RhD) não é considerada para este cálculo. Também não foi encontrado em literatura outro país que a utilize.

Acreditando que a DHPN-RhD ainda representa uma fração importante da morbidade e mortalidade perinatal e neonatal, este trabalho teve como objetivo inicial avaliar a situação da DHPN-RhD no Brasil e de que forma a Carga desta Doença contribui para este componente neonatal.

Fica evidente nesta dissertação que mesmo com a mortalidade nos menores de cinco anos caindo consideravelmente, as taxas para os neonatos (recém-nascidos nas primeiras quatro semanas de vida) e, em particular, de mortalidade neonatal precoce (bebês na primeira semana de vida) diminuíram muito lentamente em nosso país, estando a Asfixia e Prematuridade com os maiores contribuintes desta carga.

Em relação à Asfixia e à Prematuridade a Carga da Doença Hemolítica Perinatal foi baixa, porém isto não quer dizer que este não seja um problema de saúde pública. Na verdade, podemos afirmar que sim.

Notoriamente, a saúde como “Direito de Cidadania e um Dever do Estado” não é uma realidade em muitas regiões do nosso País, visto que apesar de a profilaxia anti RhD diminuir em mais de 95% o risco de Aloimunização materna ¹⁶ ainda observamos uma alta incidência de recém-nascidos acometidos de Doença Hemolítica Perinatal RhD em comparação aos países desenvolvidos.

Mais grave ainda é a incapacidade do nosso Sistema de Saúde em garantir a essas gestantes e recém-nascidos acometidos, acesso universal aos serviços de saúde, de forma equitativa e integral, fato este que fica evidente quando analisamos a situação da DHPN-RhD nas diversas regiões do País. Tais desigualdades, resultantes de influências sociais, econômicas e geográficas, são evitáveis, injustas e desnecessárias.

Fica assim claro que a alta incidência da DHPN-RhD e, principalmente, do Kernicterus na nossa população, reflete uma fragilidade do Sistema de Saúde do Brasil, pois demonstra a dificuldade de acesso e oportunidade a esta profilaxia, além da má assistência ao recém-nascido.

A DHPN-RhD no país não apresenta uma Carga tão alta quanto a Asfixia e a Prematuridade, porém definem-se como importante, que a falta de estratégias de intervenção efetivas na redução da doença em questão e a garantia do fornecimento da Imunoglobulina anti Rh-D à gestante com o tipo sanguíneo Rh negativo existe e é inadmissível.

Acreditamos que o primeiro passo para resolver esta situação, é melhorar a notificação das bases de dados epidemiológicos nacionais, a fim de mapear a doença no país. Uma proposta, desta tese, que acreditamos ter algum impacto na melhora da notificação dos pacientes com DHPN-RhD, seria acrescentar no Sistema Nacional para Vigilância Sanitária (NOTIVISA), mas especificamente no formulário de Notificação de Evento Adverso associado ao uso de Sangue ou Hemocomponentes, um campo onde identifica-se os eventos relacionados a requisição e ao uso da Imunoglobulina anti-D para mulheres Rh negativo em idade fértil.

Estes eventos adversos devem estar relacionados aos seguintes casos:

- Imunoglobulina anti-D administrada na mulher Rh positiva
- Aos casos onde exista omissão ou administração tardia da imunoglobulina anti-D
- Aos casos em que foi administrada a paciente que já era Aloimunizada
- Que foi administrada em paciente errada
- Dose incorreta

- Erros na estocagem e no preparo da medicação

A notificação destes eventos poderiam demonstrar as regiões onde as falhas de protocolo são mais prevalentes.

Sendo assim, de acordo com nossos resultados, podemos afirmar que o Brasil um país de dimensões continentais, ainda sofre com as amplas desigualdades regionais e sociais. Apesar de todo progresso e transformações nos determinantes sociais das doenças e na organização dos serviços de saúde ⁷ ainda há muito a fazer para que o sistema de saúde brasileiro consagre os princípios da Universalidade, Equidade e Integralidade da atenção à saúde.

Acreditamos que este é um desafio político, exigindo um engajamento contínuo para formulação e implementação de Políticas voltadas ao atendimento das gestantes Rh negativo e recém-nascidos acometidos por DHPN-RHD, não esquecendo que no Brasil estes grupos estão expostos a riscos diferenciados, em função de características econômicas, geográficas e sociais dos mesmos.

9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molilison PI, Engelfriet CP, Conteras M. Haemolytic disease of the Fetus and the Newborn. Blood Transfusion in Clinical Medicine. Thenth edition. Black Well Science Ltd.;1997
2. Murray NA, Roberts IAG. Haemolytic Disease of the Newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2007; 92:83-88
3. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2009;13(10). DOI: 10.3310/hta 13100
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are RhD negative .Review of NICE technology appraisal guidance 41: 2008 August.(Review date: May 2011).
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA156Guidance.pdf>
5. Amorim L, Ximenes GV, Susana TC, Mello SM, Castilho SL, Lopes MED. Reasons for anti-D alloimmunization in Brazilian blood donors – Transfusion 2003; 43:96A
6. Assumpção AMB. Relatos de gestantes Aloimunizadas: uma reflexão sobre contextos de vida e risco à saúde reprodutiva [Dissertação de Mestrado] Rio de Janeiro: Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, 2006.
7. Lobato G, Reichenheim ME, Coeli MC. SIH-SUS no Monitoramento da Doença Hemolítica Perinatal – Cadernos de Saúde Pública 2008; 24(3): 606-614
8. Baiochi Eduardo, Camano Luiz, Bordin José Orlando. Avaliação da hemorragia feto-materna em puérperas com indicação para ministração de imunoglobulina anti-D. Cad. Saúde Pública [periódico na Internet]. 2005 Out [citado 2010 Ago 18] ; 21(5): 1357-1365. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000500007&lng=pt. doi: 10.1590/S0102-311X2005000500007
9. Hadley A.G., Soothill P. The Alloimmune disorders of pregnancy. 2002. Cambridge University Press, New York
10. Clinic Praticce Guideline. Hyperbilirubinemia in the newborns infants. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2004; 114; (1); 2004: 297-315.
11. Stockman JA, Alarcon PA. Overview of the state of the art of Rh disease: History, Current clinics management, and recent progress. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2001; 23(6):385-393
12. Lamego, Denyse T. C.; Deslandes, Suely F. and Moreira, Maria Elisabeth L.. Desafios para a humanização do cuidado em uma unidade de terapia intensiva neonatal cirúrgica. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2005, vol.10, n.3, pp. 669-675. ISSN 1413-8123. doi: 10.1590/S1413-81232005000300023

13. Millard D, Gidding S, Socol ML. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesism in severe fetal isoimmunization. *Journal of Pediatrics* 1990; 117: 447-54
14. Cabral Antonio Carlos Vieira, Taveira Marcos Roberto, Lopes Ana Paula Brum Miranda, Pereira Alamanda Kfoury, Leite Henrique Vitor. Transfusão Intra-uterina na Isoimunização Materna pelo Fator Rh. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [serial on the Internet]. 2001 June [cited 2010 Aug 15]; 23(5): 299-303. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032001000500005&lng=en. doi: 10.1590/S0100-72032001000500005.
15. Junqueira PC. *Doença Hemolítica Perinatal*. 1ª Edição. São Paulo Editora ANDREI; 1991
16. Vicente L. F., Pinto G., Serrano F., Soares C., Alegria A.M. Profilaxia da isoimunização RhD: uma proposta de protocolo. *Acta Médica Portuguesa* 2003; 16: 255-260
17. Schmidt, Luciana Cayres; Corrêa Júnior, Mário Dias; Loures, Luciano Fernandes. Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh / Updates in the prophylaxis of the Rh isoimmunization. *Femina*;38(7), jul. 2010. tab.
18. Levine P, Stetson Re. A usual case of intra-group agglutination. *JAMA*.1939;113:126-7
19. Landsteiner K, Weiner A. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1940; 43:223
20. Levine P, Katzin EM, Burnham L. Isoimmunization in pregnancy: it's possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. *JAMA* 1941;116:825-827
21. Coombs RA, Race RR, Mourant AE. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Brit J. Exper. Path.* 1945; 26: 255
22. Chown B, Bowman WD. The place of early delivery in the prevention of foetal death from erythroblastosis. *Pediatr Clin North Am.* 1958: May: 279-288.
23. Kleihauer E, Braun H, Betke K. Demonstration von fetalem haemoglobin in den erythrocyten eines blutaustreiches. *Klin. Wochensch.* 1957; 35: 63-78
24. Baiocchi Eduardo, Nardoza Luciano Marcondes Machado. Aloimunização. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [serial on the Internet]. 2009 June [cited 2010 Aug 25]; 31(6): 311-319. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000600008&lng=en. doi: 10.1590/S0100-72032009000600008.
25. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive 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. *N Engl J Med.* 2000; 342(1):9-14.

26. Luchtman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB: The blood and hematopoietic system. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine-Diseases of the Fetus and Infant. 6th ed. St. Louis
27. Shapiro MS. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010; 15(1): 157-163
28. Diamond LK, Blackfan KD, Baty JM. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J Pediatr*. 1932; 1:269-309
29. Chown B, Bowman WD. The place of early delivery in the prevention of foetal death from erythroblastosis. *Pediatr Clin North Am*. 1958; May: 279-288
30. Liley AW. The use of amniocentesis and fetal transfusion in erythroblastosis fetalis. *Pediatrics* 1965; 35:836-846
31. Liley HG. Rescue in inner space: Management of Rh hemolytic disease. *Journal of Pediatrics* 1997; 131:340-342.
32. Sá Cynthia Amaral M., Santos Maria Cristina P., Carvalho Manoel De, Moreira Maria Elisabeth L.. Eventos adversos associados à exsanguíneotransfusão na doença hemolítica perinatal: experiência de dez anos. *Rev. Paul. Pediatr*. [serial on the Internet]. 2009 June [cited 2010 Aug 18]; 27(2): 168-172. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822009000200008&lng=en. doi: 10.1590/S0103-05822009000200008
33. Philip, AGS. The Rise and Fall of Exchange Transfusion. *Neoreviews* 2003 ; 4:169-174
34. Carvalho M, Mochedece C, Sá C. Novos recursos da Fototerapia e suas indicações. In: PRO-RN ciclo 6 módulo 1. Porto Alegre: ARTEMED;2009. p 39-67
35. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal Jaundice. 1998. www.nice.org.uk/guidance/CG98
36. De Carvalho M, Mochedece CC, Sá CA, Moreira ME . High-intensity phototherapy for the treatment of severe nonhaemolytic neonatal hyperbilirubinemia . *Acta Paediatr*. 2011 Apr;100(4):620-3. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02170.x. Epub 2011 Feb 10.
37. Aycicek ALI, Kocyigit Abdurrahim, Erel Ozcan, Senturk Hakan. Fototerapia causa danos ao DNA de leucócitos mononucleares periféricos em recém-nascidos a termo. *J. Pediatr. (Rio J.)* [serial on the Internet]. 2008 Apr [cited 2010 Aug 15]; 84(2): 141-146. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000200009&lng=en. doi: 10.1590/S0021-75572008000200009
38. Santos MC, Sá CAM, Gomes Jr SC , Camacho LA, Moreira MEL. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with

- rhesis hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion* 2013 Apr; 53: 777-781. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03827.
39. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn – *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003, 88 :F6-F10
 40. Lopriore E, Lindenburg AB, Kramer CM, Oepkes D, Brand A, Smits-Wintjens VEHJ et al. Intravenous Immunoglobulin in Neonates With Rhesus Hemolytic Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2011;127;680; originally published online March 21, 2011.
 41. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W, 1966. Rh factor: prevention of isoimmunization and clinical trials on mothers. *Science* 1966 ;151:828-829
 42. Rezende J, Coslousky S. Experiência inicial com a Imunoglobulina Humana anti-Rh para prevenção da Doença Hemolítica Perinatal. *Revista Brasileira de Ginecologia* 1972; 73:183.
 43. Ministério da Saúde. Manual Técnico – Gestação de Alto Risco. 3a Ed. Brasília: Área Técnica da Saúde da Mulher, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 2000
 44. Castilho SL, Amorim LM, Lobo CL. Anti-D prevalence in Brazilian blood donors. *Transfusion* 1999; 10s:46s-47s
 45. Santos MCP. Uso da imunoglobulina humana em recém-nascidos com anemia hemolítica por Aloimunização Rh (D): ensaio clínico duplo cego, randomizado. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, 2009
 46. Lopez AD. The evolution of the Global Burden of Disease framework for disease, injury and risk factor quantification: developing the evidence base for national, regional and global public health action. *Global Health*. 2005 Apr 22;1(1):5 doi:10.1186/1744-8603-1-5. The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.globalizationandhealth.com/content/1/1/5>
 47. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Source Burden of Disease Unit, Harvard School of Public Health, Cambridge, MA 02138, USA.* *Science*. 1996 Nov 1;274(5288):740-3.
 48. Mathers CD, Vos T, Lopez AD, Salomon J, Ezzati M (ed.) 2001. *National Burden of Disease Studies: A Practical Guide. Edition 2.0. Global Program on Evidence for Health Policy.* Geneva: World Health Organization
 49. Richard H. GBD 2010: understanding disease, injury, and risk. *The Lancet* 2012 (Dez);380: 2053
 50. Christopher JL Murray, Majid Ezzati, Abraham D Flaxman, Stephen Lim, Rafael Lozano, Catherine Michaud, Mohsen Naghavi, Joshua A Salomon, Kenji

- Shibuya, Theo Vos, Alan D Lopez . GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology. *The Lancet*; 380, Issue 9859: 2055 - 2058. doi:10.1016/S0140-6736(12)62134-5
51. Christopher JL Murray, Majid Ezzati, Abraham D Flaxman, Stephen Lim, Rafael Lozano, Catherine Michaud, Mohsen Naghavi, Joshua A Salomon, Kenji Shibuya, Theo Vos, Daniel Wikler, Alan D Lopez GBD 2010: design, definitions, and metrics. *The Lancet*, 380, Issue 9859: 2064
 52. Schramm, Joyce Mendes de Andrade et al . Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 4, Dec. 2004 . Available from
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000400011&lng=en&nrm=iso>. access on 03 May 2013.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232004000400011>
 53. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, eds. *Global burden of disease and risk factors*. New York: Oxford University Press, 2006.
 54. Leite IC ; Beltrao KI ; Rodrigues RN. ; Valente J ; Campos MR ; Schramm JMA. Projeção da Carga de Doença no Brasil (1998-2013). In: Buss PM, Temporão JG, Carvalheiro JR. (Org.). *Vacinas, Soros & Imunizações no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005, v. , p. 95-125. Disponível em:
<http://pt.scribd.com/doc/2350704/Projeto-Carga-de-Doenca-Fiocruz>
 55. WIKIPÉDIA. [Acesso em 02/05/2013]. Disponível em:
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/cb/Disability_Adjusted_Life_Year_Weight_Plot.svg/220px-Disability_Adjusted_Life_Year_Weight_Plot.svg.png
 56. Alan D Lopez The evolution of the Global Burden of Disease framework for disease, injury and risk factor quantification: developing the evidence base for national, regional and global public health action *Globalization and Health* 2005, 1:5 doi:10.1186/1744-8603-1-5. The electronic version of this article is the complete one and can be found online at:
<http://www.globalizationandhealth.com/content/1/1/5>
 57. Murray CJL, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 495–509.
 58. Lawn JE, Zupan J, Begkoyian G, et al. Newborn Survival. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington (DC): World Bank; 2006. Chapter 27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11775/>
 59. Simões, CDS. Perfis de saúde e de mortalidade no Brasil: uma análise de seus condicionantes em grupos populacionais específicos / Celso Cardoso da Silva Simões. – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 141p. : il.

60. A Preventable Tragedy: Maternal and Newborns Deaths in West Africa. Disease Control Priorities Project. June 2007. [Acesso em: 14/05/2013]. Disponível em: www.dcp2.org
61. Mathers CD. , Bernard C, Iburg KM, Inoue M, Fat DM, Shibuya K, Stein C, Tomijima N, Xu H. Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002 -2030: data sources, methods and results. World Health Organization. December 2003 (revised February 2004)
62. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. Seattle, WA: IHME, 2013
63. Begg S, Vos T, Barker B, Stevenson C, Stanley L, Lopez AD, 2007. The Burden of disease and injury in Australia 2003. PHE82. Canberra: AIHW
64. Rickard L, Stefan P , Johan H, Inger H, Finn D. Socioeconomic differences in the burden of disease in Sweden. Bull World Health Organ [serial on the Internet]. 2005 Feb [cited 2013 May 05] ; 83(2): 92-99. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862005000200009&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0042-96862005000200009>
65. Velásquez A, Seclén Y, Poquioma E, Cachay C, Espinoza R. Munayco C. La carga de enfermedad y lesiones em el Perú: Ajustado con datos nacionales de morbilidad y mortalidad. Lima: MINSA/USAID; 2009.
66. Martinho Dgedge, Ana Novoa, Gloria Macassa, Jahit Sacarlal, James Black, Catherine Michaud, & Julie Cliff . The burden of disease in Maputo City, Mozambique: registered and autopsied deaths in 1994.
67. Nguyen Thi Trang Nhung, Tran Khanh Long, Bui Ngoc Linh, Theo Vos, Ngo Duc Anh, Nguyen Thanh Huong . Viet Nam Burden of Disease and Injury Study 2008. Medical Publishing House Hanoi – 2011
68. Bradshaw D, Groenewald P, Laubscher R, Nannan N, Nojilana B, Norman R, Pieterse D and Schneider M. Initial Burden of Disease Estimates for South Africa, 2000. Cape Town: South African Medical Research Council, 2003.
69. Schramm JMA ; Leite IC; Valente J ; Costa MFS; Sabino R . Estimativa da Carga Global de Doença, Minas Gerais, 2005. 2011. (Apresentação de Trabalho/Seminário)
70. ENSP/ FICOCRUZ/ FENSPTEC. Projeto Carga de Doença. Relatório Final do Projeto Estimativa Carga do Brasil 2008.
71. Mendes, Eugênio Vilaça As redes de atenção à saúde. / Eugênio Vilaça Mendes. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. 549 p.: il. ISBN: 978-85-7967-075-6
72. Alvin Z., Vinod K P. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:2 F84-F85 Published Online First: 30 October 2010 . Doi:10.1136/adc.2009.181172

10- ANEXOS

10.1 ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE O DOUTORADO SEM RELAÇÃO COM A TESE

10.1.1 De Carvalho M, Mochdece CC, Sá CA, Moreira ME . High-intensity phototherapy for the treatment of severe nonhaemolytic neonatal hyperbilirubinemia . Acta Paediatr. 2011 Apr;100(4):620-3. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02170.x. Epub 2011 Feb 10.

10.1.2 Santos MC, Sá CAM, Gomes Jr SC , Camacho LA, Moreira MEL. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. Transfusion 2013 Apr; 53: 777-781. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03827.

High-intensity phototherapy for the treatment of severe nonhaemolytic neonatal hyperbilirubinemia

Manoel de Carvalho, Christienny Chaipp Mochdece, Cynthia Amaral Moura Sá, Maria Elisabeth Lopes Moreira (bebeth@iff.fiocruz.br)

Department of Neonatology, Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Flamengo, Rio de Janeiro, Brazil

Keywords

Brainstem evoked response audiometry, Exchange transfusion, Neonatal hyperbilirubinemia, Phototherapy

Correspondence

Maria Elisabeth Lopes Moreira, MD, PhD,
Department of Neonatology, Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Clínica Perinatal Laranjeiras,
Avenida Rui Barbosa 716, Flamengo, Rio de Janeiro
CEP 22250-020, Brazil.
Tel: 55-21-2554 1911 |
Fax: 55-21-2554 1819 |
Email: bebeth@iff.fiocruz.br

Received

7 September 2010; revised 1 December 2010;
accepted 14 January 2011.

DOI:10.1111/j.1651-2227.2011.02170.x

ABSTRACT

Aim: To describe the clinical approach to term and near-term newborn infants with severe hyperbilirubinemia and to analyse the effect of high-intensity phototherapy on total serum bilirubin (TSB) levels.

Methods: We analysed a cohort of 116 newborn infants with severe nonhaemolytic hyperbilirubinemia (TSB \geq 20 mg/dL/342 μ mol/L). All patients were treated with high-intensity phototherapy. The main outcomes were reduction in TSB levels in the first 24 h of phototherapy, incidence of exchange transfusion, pathological brainstem auditory evoked responses and pathological findings on neurological examination at discharge.

Results: The mean birth weight and gestational age were 3161 \pm 466 g and 37.8 \pm 1.6 weeks. Mean initial TSB concentration was 22.4 \pm 2.4 mg/dL. Per cent decreases in TSB after 2, 4, 6, 12, 18 and 24 h of phototherapy were 9.4%, 16%, 23%, 40%, 44% and 50%, respectively. No infant was treated with exchange transfusion. Brainstem evoked response audiometry (BAER) was performed in 100% of the patients, and in three of them, this examination was altered. However, when repeated 3 months later, these BAER examinations were normal. Neurological examination was normal in all patients.

Conclusions: High-intensity phototherapy significantly reduces TSB in nonhaemolytic severe hyperbilirubinemia and decreases the need for exchange transfusion.

INTRODUCTION

Hyperbilirubinemia is the most frequent pathology in the neonatal period. Approximately 60% of newborn infants develop total serum bilirubin levels (TSB) above 5 mg/dL (85.5 μ mol/L) in the first week of life. In 2% of the cases, because of increased production and/or difficulty in elimination, TSB may reach values above 20 mg/dL (342 μ mol/L).

Breastfed term and near-term newborn infants (gestational age between 35 and 37 weeks) and those discharged early from hospital (less than 48 h of life) are more susceptible to develop high serum bilirubin concentrations (1). In this group of patients, the most frequent causes of hospital readmission in the first 4 weeks of life are respiratory distress, temperature instability, hypoglycaemia, jaundice, apnoea and feeding problems (2).

Phototherapy is the most commonly used therapeutic option for neonatal hyperbilirubinemia (3). Recent reports have demonstrated that high-intensity phototherapy (spectral irradiance higher than 30 μ W/cm²/nm) delivered to as much of the infant's surface area as possible is effective in reducing high serum bilirubin concentration and the need for exchange transfusion (4).

Despite the proven effectiveness of intense phototherapy, the majority of newborn infants presenting severe jaundice

are submitted to exchange transfusion without prior use of this modality of treatment (4–6).

The aim of this study is to describe the clinical approach to term and near-term (GA > 35 weeks) newborn infants with severe nonhaemolytic hyperbilirubinemia (TSB \geq 20 mg/dL/342 μ mol/L) admitted to our intensive care unit and to analyse the effect of high-intensity phototherapy on serum bilirubin concentrations and the need for exchange transfusion.

METHODS

We analysed the medical records of all term and near-term newborn infants (GA \geq 35 weeks) admitted to our Neonatal Intensive Care Unit (NICU) with severe neonatal hyperbilirubinemia (TSB \geq 20 mg/dL/340 μ mol/L) between January 2000 and December 2008. No patients included in the analysis had previously received phototherapy. Patients with congenital malformations, infection, haemolytic disease (positive direct Coombs test), G6PD deficiency, cholestasis (direct bilirubin >2 mg/dL/34.2 μ mol/L) and 5-min Apgar <6 were excluded.

The clinical and laboratory approach to severe neonatal hyperbilirubinemia in our NICU consists of drawing blood for blood typing, direct Coombs test, determination of total

and conjugated serum bilirubin concentration, haematocrit, electrolytes, serum protein, reticulocyte count and urinalysis. As soon as the patient is admitted and his/her blood type known, the blood bank is contacted to reserve compatible blood for possible exchange transfusion. If the initial TSB level is ≥ 20 mg/dL ($342 \mu\text{mol/dL}$), high-intensity phototherapy (spectral irradiance $> 50 \mu\text{W/cm}^2/\text{nm}$) is immediately initiated. This high irradiance level is obtained using a single phototherapy unit or through the addition of one or more devices. Phototherapy devices used in our NICU are equipped with special blue fluorescent light (Biliberço[®], model 006/FB; FANEM, São Paulo, Brazil) halogen lamp (Bilispot[®], model 006/BP; FANEM) or light-emitting diode (LED - Bilitron[®] model 3006; FANEM) (7–9). Irradiance levels are checked prior to initiating phototherapy using a radiometer FANEM, model 2620 (reading band 380–530 nm, peak 460 nm). TSB level is assessed by micro-method (American Optical Bilirubinometer – UNISTAT; AO Scientific Instruments, Buffalo, NY, USA). TSB concentration is again determined after 2 h of initiating phototherapy. If at this time TSB level is lower than the initial value, phototherapy is maintained, and 4 h later, another TSB concentration is assessed. From this point on, serum bilirubin levels are checked every 6 h during the first 24 h of treatment. After this period, TSB concentration is checked every 12 h until 48 h of treatment, and every 24 h thereafter until phototherapy is discontinued.

According to the clinical guidelines used in our NICU, if after the initial 2 h of high-intensity phototherapy, TSB levels remain equal to or higher than the initial level, an exchange transfusion is performed. *Ad lib* feeding with formula is initiated on admission whenever possible and strongly encouraged throughout the duration of phototherapy. If the patient shows clinical and/or laboratorial signs of dehydration, IV fluids are initiated. Brainstem evoked response audiometry (BAER – Medelec Saffire Model ME4) and a neurological examination are performed in all jaundiced newborn infants before hospital discharge.

The effect of high-intensity phototherapy on TSB levels in the first 24 h of treatment, the number of newborn infants subjected to exchange transfusion and the analysis of BAER results were the main outcomes analysed in our study.

Results are expressed in terms of the mean \pm standard deviation and in percentages (for categorical variables). Epi Info statistical package version 3.4.3 from CDC was used for data analysis.

This study was approved by the Ethical Research Committee of Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, Brazil. (protocol 1542/08).

RESULTS

During the period of the study, 4058 newborn infants were admitted to the NICU. Among these, 172 (4%) term and near-term infants had TSB levels ≥ 20 mg/dL/ $342 \mu\text{mol/L}$. We excluded 56 patients because of the presence of haemolytic disease, 5-min Apgar < 6 , infection, cholestasis and congenital malformations. Thus, 116 infants were included in

the study. The majority of these patients, 113 (97%), were admitted from home, medical offices or other hospitals, and three came from our maternity's nursery.

Mean post-natal age at admission was 6.8 ± 2.9 days (range, 1–16) 61.5% were boys, and 73.5% were born by caesarean section. Among the 116 newborn infants studied, 40 (34.5%) were near-term and 100 (85.5%) were exclusively breastfeeding. Mean birth weight was 3161 ± 466.5 g (range, 2075–4710 g), and gestational age was 37.8 ± 1.6 weeks (range, 35–42). Early discharge from maternity (less than 48 h after birth) occurred in 85 (71%) patients.

None of the patients had any signs of bilirubin-induced neurologic dysfunction on admission. The main causes of hyperbilirubinaemia identified at the moment of admission were low oral fluid intake (85%) ecchymosis (4%), and in 11% of the cases, it was not possible to determine the cause of jaundice. Average weight loss at the time of admission was $9.8 \pm 5.3\%$ (median 9%, range, 0–25%), and excessive weight loss ($> 10\%$) was observed in 44% of the patients. Among the 116 newborn infants subjected to high-intensity phototherapy, 14 (12%) received single phototherapy, 28 (24%) double, 56 (47.8%) triple, 17 (14.5%) quadruple and 2 (1.7%) quintuple.

In the beginning of the trial, mean serum bilirubin concentration was 22.4 ± 2.4 mg/dL ($383 \pm 41 \mu\text{mol/L}$) – range 20–29 mg/dL (342 – $495 \mu\text{mol/L}$). Decrease in the TSB levels with 2, 4, 6, 12, 18 and 24 h of high-intensity phototherapy was, respectively, 9.4%, 16%, 23%, 40%, 44% and 50% (Fig. 1).

The decline in TSB levels (mg/dL/h) at 2, 6, 12 and 24 h of treatment was, respectively, 1.5 ± 0.7 (CI 95% 1.37–1.62), 0.83 ± 0.5 (CI 95% 0.73–0.92), 0.73 ± 0.26 (CI 95% 0.68–0.77) and 0.46 ± 0.12 (CI 95% 0.42–0.49).

The mean duration of phototherapy was 35.4 ± 19.5 h (range, 10–132 h). The number of infants needing phototherapy decreased rapidly during treatment. After 24 h of intensive phototherapy, only 36% of the patients ($n = 42$) still remained in treatment (Fig. 2).

No patient in this study was subjected to exchange transfusion. Intravenous fluid was given to 25% (29) of the patients. BAER was performed during hospital stay in all 116 patients and was abnormal in three of them (2.5%). However, only minor BAER changes were observed in these

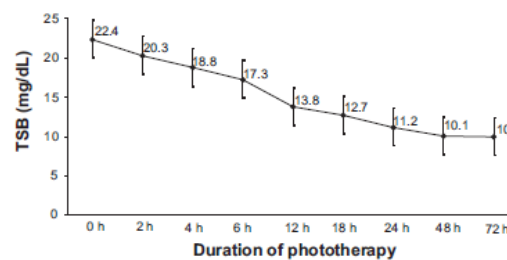


Figure 1 Mean total serum bilirubin concentration during high-intensity phototherapy.

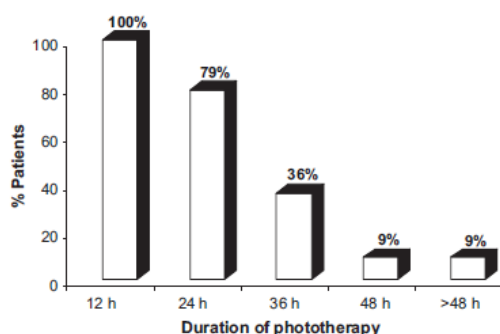


Figure 2 Percentage of newborn infants in phototherapy.

patients (one patient with the absence of waves in one ear and two patients with light auditory dysfunction in one ear). The three infants with abnormal BAER remained in phototherapy for a mean of 44 h, the maximum TSB concentration was 25 mg/dL (427.5 μ mol/L), and the mean TSB level on the day the BAER was performed was 7.5 mg/dL (128.2 μ mol/L). All these three patients had normal BAER at 3 months of age. The neurological examination, performed by the staff paediatrician at discharge from hospital, was normal in all newborn infants included in this study. None of the patients exhibited temperature instability or skin rash during the study period.

DISCUSSION

Exclusively, breastfed term and near-term newborn infants who are discharged early from hospital are more predisposed to develop high serum bilirubin concentrations (10). High-intensity phototherapy has been used to rapidly reduce serum bilirubin levels (5,5,6,8). However, when treating infants with extreme jaundice, many paediatricians immediately opt to an exchange transfusion without even trying high-intensity phototherapy (6). Despite being a relatively safe procedure in experienced hands, exchange transfusion presents a 2% risk of mortality and a 12% risk of serious morbidities (11).

Our study showed that the use of intensive phototherapy was effective in treating newborn infants admitted with severe nonhaemolytic hyperbilirubinaemia (TSB \geq 20 mg/dL or 342 μ mol/L) and none of the patients required exchange transfusion. After 12 h of high-intensity phototherapy, TSB level had decreased from a mean of 22.4 mg/dL (383 μ mol/L) to 13.8 mg/dL or 235.9 μ mol/L (40% of initial value), and after 24 h, it decreased to 11.2 mg/dL or 191.5 μ mol/L (50% of initial value). After 24 h of treatment, 64% of the patients were already out of phototherapy.

This rate decline is higher than previous studies of intensive phototherapy (12). Because the effect of phototherapy increases with increasing levels of jaundice, it is likely that this rapid reduction in TSB levels was achieved because of

the high initial bilirubin concentrations of our patients (mean 22.4 mg/dL; range 20–29 mg/dL). In addition, it is possible that interruption of enterohepatic circulation of bilirubin with *ad lib* formula feeds, initiated immediately upon admission to the NICU, may also have played a role (6).

Our results suggest that before initiating exchange transfusion, as the first line of treatment for severe nonhaemolytic jaundice, paediatricians should run a short trial (2 h) of high-intensity phototherapy and then decide which further clinical course to adopt (6). To prepare blood for exchange transfusions may take several hours. Recent study showed that within 2 h of intensive phototherapy, 20% of circulating bilirubin had undergone isomerization to 4Z, 15E bilirubin which may have less ability to cross the blood-brain and enter the brain (13). In infants at risk for kernicterus, this may be desirable. Phototherapy is safer and less expensive than exchange transfusion. The cost of one exchange transfusion procedure in Brazil is five times higher than 24 h of phototherapy. In addition, exchange transfusion requires more complex level of care and specific professional expertise.

In our study, none of the patients had any signs of neurologic dysfunction, and BAER examination was normal in 113 of 116 patients. Slight changes were detected in three patients and became normal at 3 months of age.

Finally, the results of our trial must be interpreted within the context it was carried out: our patients were term and near-term newborn infants with nonhaemolytic hyperbilirubinaemia, and our blood bank was always contacted right after the patient was admitted and was standing by to supply blood immediately if an exchange transfusion was necessary. The irradiance of our phototherapy units was periodically checked, and the use of micromethods to assess TSB levels allowed frequent determinations and quick results that enabled a change in clinical approach in case an exchange transfusion needed to be performed. In addition, in our NICU, the initial decision to initiate high-intensity phototherapy in severe nonhaemolytic jaundice is dynamic, and it is constantly re-evaluated case by case during the entire process. Timely and efficacious bilirubin reduction interventions (crash-cart approach) in the management of severely jaundiced babies have the potential to prevent sequelae in some babies even if signs of acute bilirubin encephalopathy are present (14,15).

Although high-intensity phototherapy has been shown to be effective in rapidly decreasing TSB levels and reducing the need for exchange transfusion, long-term follow-up trials should be performed to evaluate the development of newborn infants with severe nonhaemolytic hyperbilirubinaemia who are treated with this therapeutic modality.

References

1. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118: 1207–14.

2. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775–80.
3. Maisels MJ. Phototherapy for neonatal jaundice. *New Engl J Med* 2008; 358: 920–8.
4. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316.
5. Hart G, Cameron R. The importance of irradiance and area in neonatal phototherapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F437–40.
6. Hansen TWR. Acute management of extreme neonatal jaundice – the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 1997; 86: 845–6.
7. Martins BM, De Carvalho M, Moreira ME, Lopes JM. Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED). *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 253–8.
8. De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, Lopes JM, Hansen TW. Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Paediatr* 1999; 88: 768–71.
9. De Carvalho M, Lopes JM. Fiberoptic versus conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr (Rio J)* 1995; 127: 337–8.
10. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96: 727–9.
11. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004; 144: 626–31.
12. Carg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled Trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics* 1995; 95: 914–6.
13. Mreihil K, Mc Donagh AF, Nakstad B, Hansen TWR. Early isomerization of bilirubin in phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr Res* 2010; 67: 656–9.
14. Smitheman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 214–24.
15. Hansen TW. Twists and turns in phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1117–8.

TRANSFUSION PRACTICE

The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial

*Maria Cristina Santos, Cynthia Sá, Saint Clair Gomes Jr, Luiz Antonio Camacho, and
Maria Elisabeth Moreira*

BACKGROUND: The purpose of this study was to evaluate the efficacy of intravenous human immunoglobulin (IVIg) in the presence of high-intensity phototherapy in decreasing the need for exchange transfusion in newborns with rhesus hemolytic disease.

STUDY DESIGN AND METHODS: We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The trial included D+ newborns born at 32 weeks of gestational age or later with a positive direct antiglobulin test and whose mothers were Rh-alloimmunized and did or did not receive intrauterine transfusion. The newborns were randomly assigned to receive either IVIg at a dose of 500 mg/kg or placebo (saline solution, 10 mL/kg) during the first 6 hours of life. The primary outcome was the need for exchange transfusion. The criteria for exchange transfusion were total serum bilirubin (TSB) level at or above 340 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) or increasing by 8.5 $\mu\text{mol/L/hr}$ (0.5 mg/dL/hr) despite intensive phototherapy.

RESULTS: The trial included 92 newborns. There was no difference in the rate of exchange transfusion between groups: 6 of 46 (13%) in the IVIg group versus 7 of 46 (15.2%) in the placebo group ($p = 0.765$). There were no significant differences between groups with respect to their need for exchange transfusion, phototherapy time, peak bilirubin, or length of hospital stay. There were no adverse events related to the drug or the form of administration.

CONCLUSION: Nonspecific human immunoglobulin was not effective in preventing the need for exchange transfusion in neonates with rhesus hemolytic disease.

Rhesus hemolytic disease is caused by the destruction of D+ red blood cells (RBCs) in the fetus or newborn by maternal anti-D that are transported across the placenta.¹ Neonatal hemolytic disease due to D includes a broad spectrum of clinical conditions. On average, 50% of fetuses are only mildly affected and require no intrauterine treatment. Of the remaining fetuses, 25% are born alive and in good condition, and 25% become hydropic and die in utero.² Fetal hydrops, which is typically associated with late referral, decreases the chance of survival. The survival rate of hydropic fetuses can reach 78% with intrauterine intravascular transfusion.³ However, neonates with hemolytic disease that are born alive still require treatment during the neonatal period to avoid the complications of hyperbilirubinemia. The most serious condition resulting from neonatal hemolytic disease is kernicterus, which can be fatal or cause severe neurologic sequelae in surviving infants.^{2,4}

The most frequently applied treatments for rhesus hemolytic disease are phototherapy and exchange transfusion. Exchange transfusion is an invasive procedure that requires hospitalization in a neonatal intensive care unit (NICU) and type D- whole blood, which can be donated by only 5% of the Brazilian population. The risk of adverse events related to exchange transfusion is high.³⁻⁵

ABBREVIATION: NICU = neonatal intensive care unit.

From the Transfusion Medicine Unit, Neonatology, the Clinical Research Unit, and Epidemiology, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Address reprint requests to: Maria Elisabeth Moreira, PhD, Neonatology, Oswaldo Cruz Foundation, Avenida Rui Barbosa 716-Flamengo, Rio de Janeiro RJ, Brazil CEP 22250-020; e-mail: bebethiff@gmail.com.

Received for publication March 13, 2012; revision received June 19, 2012, and accepted June 19, 2012.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03827.x

TRANSFUSION 2013;53:777-782.

Intravenous human immunoglobulin (IVIG) administration has been recommended in the American Academy of Pediatrics guidelines as an alternative therapy for these conditions and is generally administered along with phototherapy with the aim of decreasing the need for exchange transfusion; this recommendation is supported by two meta-analysis and clinical trials.⁶⁻⁹ However, the studies included in both meta-analyses were conducted before the introduction of high-intensity phototherapy.

The precise mechanism of action of IVIG remains unknown. One hypothesis is that immunoglobulin modulates the expression and function of Fc receptors in reticuloendothelial cells by occupying these receptors and preventing them from lysing antibody-coated RBCs. The inhibition or neutralization of cytokines and growth factors, accelerated clearance of autoantibodies, modulation of adhesion molecules and cell receptors, and activation of regulatory macrophages through the FcγRIIb receptor are other mechanisms that have been described for the immune modulation and anti-inflammatory actions of IVIG.^{10,11} The aim of this study was to evaluate the efficacy of IVIG treatment in decreasing the need for exchange transfusion in newborns with rhesus hemolytic disease in the presence of high-intensity phototherapy.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This study was a Phase IV randomized, double-blind single-center placebo-controlled trial. The trial included newborns of women enrolled in the Alloimmunization Prenatal Service of the Fernandes Figueira Institute in Rio de Janeiro, Brazil. This is a state hospital referral service for alloimmunized pregnant women.

Population and inclusion and exclusion criteria

Newborn infants who were born to a D- woman with anti-D at a gestational age of 32 weeks or greater, a D+ blood type, and a positive direct antiglobulin test (DAT) were eligible for inclusion. Exclusion criteria were birth at a gestational age of less than 32 weeks, hydrops fetalis, cardiovascular instability (tachycardia, weak pulse, hypotension, signs of cardiac failure or dysfunction), or severe asphyxia. Newborns with serum bilirubin greater than 4 mg/dL and/or cord blood hematocrit (Hct) levels less than 30% were also excluded because these conditions indicate the need for an immediate exchange transfusion at birth. The sample group also excluded newborns with other (non-Rh) RBC antibodies.

Blocks of four patients were randomly assigned with a 1:1 allocation, within which the study treatments were distributed. The random numbers were generated using computer software (Excel 2000, Microsoft Corp., Redmond, WA), and the statistician kept the codes in a

sealed envelope until the conclusion of the analyses. The medication (IVIG) and placebo were distributed and kept in opaque sequentially numbered envelopes.

At the moment of patient birth, the researchers verified the eligibility criteria and confirmed that the consent form had been signed. The medication was prepared by the pharmacist and applied such that the parents, nurses, and pediatricians were blinded to its identity (IVIG vs. placebo). The two groups were medicated IV in the NICU for the first 6 hours of life. The IVIG administered was immunoglobulin (50 mg/mL presentation) at a dose of 500 mg/kg (the equivalent of 10 mL/kg) over a 2-hour period. The IVIG product used contains more than 95% monomeric immunoglobulin G. The placebo (saline solution) was administered in a corresponding volume (10 mL/kg) over the same period. The newborns were monitored during the infusion for any possible febrile, allergic, or hemolytic reactions or volume overload by checking the heart rate, hemoglobin saturation, and arterial pressure. Both groups received prophylactic high-intensity phototherapy (spectral irradiance >30 IW/cm²/nm) beginning in the first hour of life to equalize its effects in the two groups. This high irradiance level is obtained through the use of one or more devices. The phototherapy devices used in our NICU are equipped with special blue fluorescent lights (Bili-berço, Model 006/FB, FANEM, São Paulo, Brazil) in a halogen lamp (Bilispot, Model 006/BP, FANEM). The irradiance levels were checked before initiating phototherapy using a radiometer (FANEM, Model 2620; reading band 380-530 nm, peak 460 nm). The TSB level was assessed by the micromethod (American Optical UNISTAT bilirubinometer, Reichert, Buffalo, NY). Phototherapy was initiated within the first hour of life and discontinued when the patient's bilirubin level fell below 10 mg/dL after 2 days of life. Plasma glucose, electrolytes, and serum protein were measured before and after the infusion.

Follow-up and target outcome

The primary endpoint of this study was the need for exchange transfusion. Exchange transfusion was performed if an infant's total serum bilirubin (TSB) level reached or exceeded 340 μmol/L (20 mg/dL) or increased by 8.5 μmol/L/hr (0.5 mg/dL/hr) despite intensive phototherapy. Adverse effects were compared between the two groups during the hospital stay and along the first year of life. The secondary outcomes measured included peak bilirubin, time in phototherapy, length of stay, and incidence of drug-related or drug administration-related adverse events.

The blood type, Rh, and antibody status of the mother was evaluated during the pregnancy, and the antibody screen was repeated at delivery. TSB, blood type, Rh, and DAT were collected from the newborn infants in the first hour of life. The TSB level was assessed using the micro-

method (American Optical UNISTAT bilirubinometer, Reichert) every 6 hours and when other clinical tests were needed (Hct, peripheral smear for RBC morphology and reticulocyte count, electrolytes, and others). The technicians who performed the tests were blinded to the group assignments of the patients. All tests were conducted at the bedside using the micromethod. The study was approved by the Ethics Committee for Research in Human Beings (CAAE 0002.0.008.000-04), and consent to participation in the study was obtained from the pregnant mother during prenatal care visits (antenatal consent).

The study was submitted to an independent review committee consisting of a neonatologist and an epidemiologist. Neither physician was involved in the study. The committee had prior access to the project and the database. Interim analysis was performed after 56 patients were treated, and no evidence was found to justify the early interruption of the trial. The project was registered at <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT 00288600).

Sample size and statistical analysis

The sample size was calculated for an expected 30% reduction in the indication for exchange transfusion based on the incidence of exchange transfusion in our department and meta-analysis data (relative risk, 0.21; 95% confidence interval [CI], 0.10-0.45),^{7,8} with a 95% nominal significance and an 80% test power for up to 10% loss to follow-up. The sample size was estimated for a superiority trial design. These tests took into consideration that the sample was randomized into blocks, and the significance was adjusted via interim data analyses using the O'Brien-Fleming method.¹² The data were analyzed using computer software (SPSS 15.0, SPSS, Inc., Chicago, IL), and the chi-square and Wilcoxon-Mann-Whitney tests were used to evaluate the significance of the differences. All infants were analyzed in the groups to which they were randomized (intention-to-treat analysis). A *p* value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Mothers were recruited between April 2006 and June 2009 during their prenatal care visits at the Fernandes Figueira Insti-

tute. We screened 125 D- mothers prenatally, and 92 newborns were included and randomly assigned. Of the 125 potentially eligible newborns, 33 were not included. Three were born off-site, four were lost due to parental refusal, and 26 were excluded for other reasons: eight were D- at birth, six were born at less than 32 weeks' gestational age, two had severe asphyxia, two had hydrops fetalis, and eight needed an immediate exchange transfusion at birth (Fig. 1).

As shown in Table 1, the two newborn groups had similar gestational and prognostic factors. No clinical or significant differences were observed in the need for exchange transfusion, time in phototherapy, TSB, or length of stay (Table 2). The median time to beginning placebo or immunoglobulin was 3 hours of life (range, 0-4.5 hr). The between-group difference in the total length

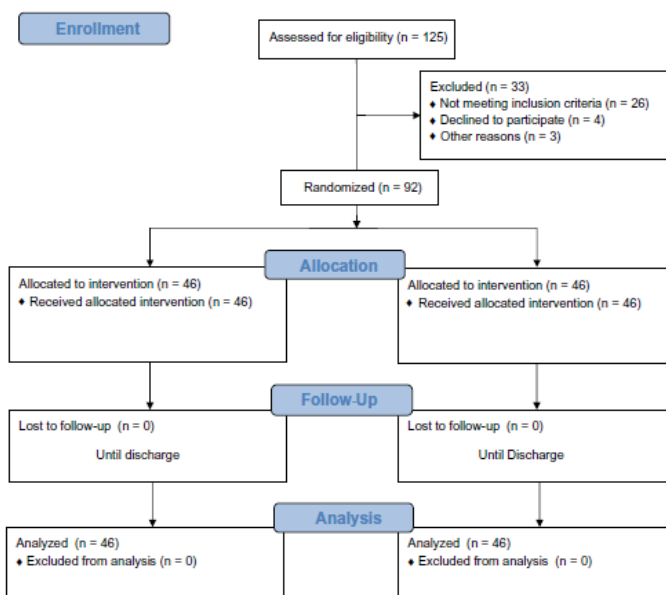


Fig. 1. CONSORT 2010 flow diagram.

TABLE 1. Demographic characteristics of the study population in the two groups

Variable	IVIg (n = 46)	Placebo (n = 46)	p value
Maternal age (years)*	30.6 ± 6.0	30.0 ± 6.2	0.439
Number with need for IUT (yes)	4	6	0.739
Number of gestations*	3.46 ± 1.4	3.54 ± 1.2	0.746
Birth weight (g)*	2,788 ± 382	2,686 ± 446	0.241
Gestational age (weeks)*	36.5 ± 1.5	36.1 ± 1.6	0.124
Male sex†	26	23	0.670
Hct (at birth)*	38.1 ± 7.9	37.5 ± 8.6	0.670
TSB (at birth)	2.42 ± 1.29	2.87 ± 1.49	0.148

* Mean ± SD.

† Chi-square test.

IUT = intrauterine transfusion.

TABLE 2. Comparison of outcomes between groups

Variables	IVIG (n = 46)	Placebo (n = 46)	p value
Exchange transfusion (yes)	6	7	0.785†
Peak TSB (mg/dL)‡	13.5 (10)	13.5 (7.0)	0.740*
Hours in peak TSB‡	72 (48)	72 (60)	0.130*
Time in phototherapy (days)‡	4 (3)	4.5 (4)	0.920*
Length of stay (days)‡	6.5 (3.5)	7.5 (6)	0.053*
Hours of life in ET	16 (11)	18 (9)	0.534*

* Mann-Whitney test.
† Chi-square test.
‡ Median (IQR).
ET = exchange transfusion.

TABLE 3. Comparison of the outcomes in newborns that did not receive an intrauterine transfusion only

Variables	IVIG (n = 42)	Placebo (n = 40)	p value
Exchange transfusion (yes)	5	5	0.795†
Male	22	20	0.990†
Peak TSB (mg/dL)‡	14 (9)	13.5 (7)	0.922*
Hours in peak TSB‡	72 (48)	79 (54)	0.085*
Time in phototherapy (days)‡	4 (3)	4.5 (4.5)	0.961*
Length of stay (days)‡	6.5 (3.5)	7.5 (5)	0.056*
Hct (at birth)§	38.5 ± 8.1	38.0 ± 8.9	0.770

* Mann-Whitney test.
† Chi-square test.
‡ Median (IQR).
§ Mean ± SD, analysis of variance test.

of the newborn's hospital stay was small and showed only borderline significance ($p = 0.053$; Table 2).

To evaluate the efficacy of immunoglobulin treatment in less severe cases, we performed a subanalysis of neonates who did not receive intrauterine transfusion. This allowed us to specifically evaluate the efficacy of IVIG in preventing the need for exchange transfusion and its impact on secondary variables in less severe cases. There were no significant between-group differences in maternal age, parity, birth weight, gestational age, or TSB at birth (Table 3). There was no difference in the time of exchange transfusion, and in most cases (90%), the decision to perform the exchange transfusion was based on the rate of TSB level increase.

There were no adverse events related to the use of the drug or its infusion. No cases of kernicterus, deafness, or necrotizing enterocolitis were observed. The infants were followed up until 1 year of age.

DISCUSSION

This study's findings indicated that the use of human immunoglobulin did not decrease the need for exchange transfusion, peak bilirubin levels, time in phototherapy, or total length of hospital stay. The exchange transfusion findings differed from those of other authors^{9,13-17} and were similar to those presented by Smits-Wintjens and colleagues.¹⁰ However, the differences in the results may

be due to differences in the immunoglobulin dose regimen, patient populations, and the phototherapy treatment variables.

In isoimmune hemolytic disease, the administration of IVIG (0.5-1 g/kg over 2 hr) is recommended if the TSB is increasing despite intensive phototherapy or if the TSB level is within 2 to 3 mg/dL (34-51 $\mu\text{mol/L}$) of the exchange level.⁶ We chose to use a single dose of 0.5 g/kg. The dose regimen varied between studies. Alpay and colleagues⁹ used higher doses (1 g/kg) in a single infusion, while Pishva and coworkers,¹⁶ Rubo and coworkers,¹⁵ and Dagoglu and coworkers¹³ used doses similar to those in the current study.¹⁴ The sample sizes in each study, all of which considered only newborns with rhesus hemolytic disease, were small, but when they are combined with those in the two published systematic reviews, the results favored the use of nonspecific immunoglobulin to avoid the need for exchange transfusion in newborns with Rh hemolytic disease.^{7,8}

Another issue that may have influenced the differences in the need for exchange transfusion between this and other studies is the time at which phototherapy was initiated and the type of phototherapy that was used. The studies by Alpay and colleagues,⁹ Dagoglu and colleagues,¹³ and Rubo and colleagues¹⁵ were conducted in the 1990s, whereas the currently available phototherapy equipment is more effective due to improved irradiance levels. In this study, we used combined phototherapy to cover the largest possible body surface, which increases treatment effectiveness by reducing TSB, the principal indication for exchange transfusion. In this study, because phototherapy was used prophylactically in both groups, the effect of phototherapy on the bilirubin levels was likely similar in both groups, and the effect of immunoglobulin could be observed more accurately. Nasser and colleagues¹⁴ used similar indications for phototherapy as those in the current study, but the number of newborns with rhesus hemolytic disease included in that study was small, limiting the study's power. Time in phototherapy was not reported in the studies by Dagoglu and coworkers¹³ or Rubo and coworkers.¹⁵ However, in the results reported by Nasser and colleagues¹⁴ and Alpay and colleagues,⁹ the time spent in phototherapy was significantly lower in the group that received immunoglobulin.

The two published systematic reviews demonstrated the efficacy of immunoglobulin in decreasing the need for exchange transfusion but failed to demonstrate a decrease

in phototherapy time or length of stay. These two meta-analyses^{7,8} collectively included 146 newborns, and the frequency of exchange transfusion was 11.8% in the treatment group (9/76) and 54.2% in the placebo group (38/70). The indications for exchange transfusion were similar between the studies, as were the patient profiles. We thus speculate that in the current study, the reduced need for exchange transfusion may have been due to the greater effectiveness of the phototherapy. In a 10-year intradepartmental review of the patient charts for 300 newborns with rhesus hemolytic disease, we observed a decrease in the indication for exchange transfusion over time. The biggest change in neonatal care for this disease over those 10 years was the improvement in the quality of phototherapy irradiance. Other complementary therapies and indications for exchange transfusion did not change during this period.⁴

In addition, the absence of adverse events favors the use of immunoglobulin. The use of immunoglobulin was associated with reduced or absent adverse effects both in our study and in previous studies. The incidence of exchange transfusion found in this trial was significantly lower (14.1%; 13/92) than that of previous randomized studies (considered collectively; 36.3%, 53/146;^{8,13-16} $p < 0.05$) but similar to that found in a Dutch study.¹⁰ The authors of this study also performed a randomized controlled trial in neonates with rhesus hemolytic disease using the same primary outcome (need for exchange transfusion) but had established a different bilirubin level to indicate exchange transfusion. They also used intensive prophylactic phototherapy and found no differences in the rate of exchange transfusion between groups despite the use of a higher dose of IVIG (0.75 g/kg).¹⁰

We found one clinical trial with a negative outcome. We calculated the sample size using an expected rate of 30% reduction in exchange using incidence of exchange transfusion at our department and data from a meta-analysis (relative risk, 0.21; 95% CI 0.10-0.45).^{4,8} However, the rate of exchange transfusion in the controlled group was only 15.2%, far below the expected rate in the study design. The low exchange transfusion in the placebo group might be attributable to a variety of factors, including better prenatal care, early and efficacious phototherapy, and good compliance with strict exchange transfusion guidelines. It is interesting to note that a similar reduction was observed in the Dutch study.¹⁰ The incidence of exchange transfusion in the control group in that group was similar to ours, favoring the hypothesis that better prenatal care and the use of prophylactic high-intensity phototherapy can positively influence outcomes.

However, in another study, performed in Egypt, the authors observed better results using two different doses of the IVIG. They observed a reduction in the incidence of exchange transfusion in the group using higher doses (1 g/kg), similar to our results using similar doses (0.5 g/

kg),¹⁷ but their inclusion criteria were more strict. We included mothers with a previous disease and neonates born after 32 weeks' gestation, whereas the Egyptian authors included only term neonates born to D- mothers who never received anti-D after previous deliveries. We believe that the difference in multiple parity may have influenced the results because this population presents a more serious disease. On the other hand, our population also had less severe disease than that in the Dutch study, but the results were similar.¹⁰

In conclusion, we show that prophylactic IVIG did not significantly reduce the need for exchange transfusion in neonates with rhesus hemolytic disease in presence of early high-intensity phototherapy. Further studies comparing the efficacy of different doses of IVIG on the need for exchange transfusion are warranted.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge FAPERJ and PDTSP/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil, for financial support.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare no potential conflicts of interest or any financial involvement.

REFERENCES

1. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic disease of the fetus and the newborn. In: Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, editors. *Blood transfusion in clinical medicine*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1997. p. 390-423.
2. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997;21:39-44.
3. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:731-7.
4. Sá CAM, Moreira ME, Santos MCP, De Carvalho M. Adverse events related to exchange transfusion in newborn infants with hemolytic disease: ten years of experience. *Rev. Paul Pediatr* 2009; 2:168-72.
5. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997;99: 1-6.
6. 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.
7. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003313.

8. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-F10.
9. Alpay F, Sarici SU, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gökçay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999;88: 216-9.
10. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, Te Pas AB, Kramer CM, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127:680-6.
11. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:315-23.
12. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35:549-56.
13. Dagoglu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res* 1995;23:264-71.
14. Nasser F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Med J* 2006;27:1827-30.
15. Rubo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkötter E, Leititis J, Marsan D, Niemeyer B, Roesler J, Roll C, Roth B, Von Stockhausen HB, Widemann B, Wahn V. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992;121:93-7.
16. Pishva N, Madani A, Homayoon K. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Iranian J Med Sci* 2000;25:129-33.
17. Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborns—a prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2011;170:461-7. 