

NOTA TÉCNICA CONJUNTA nº 01/2023
DAV/ CEMEPAR/ COAF/ DG/ SESA – PR

Estabelece o fluxo para fornecimento e uso da imunoglobulina anti Rh no âmbito da SESA/PR com foco na prevenção da doença hemolítica perinatal (DHP).

Introdução

A doença hemolítica perinatal (DHP) é uma situação clínica grave, porém prevenível, caracterizada pela hemólise fetal e as consequentes múltiplas repercussões sobre o feto.^(2,5) Resulta da incompatibilidade sanguínea materno fetal, nas quais anticorpos anti-eritrocitários maternos produzidos após sensibilização materna, durante contato com o sangue fetal, atravessam a barreira placentária e agem contra antígenos eritrocitários fetais, encontrados na membrana celular dos eritrócitos de indivíduos da espécie humana.⁽⁵⁾ A reação antígeno-anticorpo promove a hemólise eritrocitária fetal, que, em maior ou menor grau, determina diversas manifestações clínicas da doença no concepto (anemia grave, insuficiência cardíaca e hipóxia fetal).^(5,8) Embora a doença hemolítica não seja exclusiva do sistema Rh, esta forma de incompatibilidade (sistema Rh) é responsável por 80% a 90% dos casos de doença hemolítica perinatal clinicamente detectável.⁽⁵⁾

Estabelecimento de Nomenclatura

A fim de introduzir uniformidade, uma lista recomendada de nomes alternativos para antígenos está disponível no site da Sociedade Internacional de Transusão de Sangue. Em geral, o nome ou símbolo é idêntico ao originalmente publicado, mas em alguns casos é fornecido o nome mais comumente utilizado, como ABO e Rh. Subtipos ou polimorfismos específicos usam uma segunda designação, como por exemplo Rh-D, Rh C, Rh E.⁽¹⁾

Esta nota técnica utiliza a designação Rh-D para significar o antígeno eritrocitário. Assim, as mulheres que carregam o antígeno Rh-D são identificadas como Rh-D positivo e aquelas que não carregam o antígeno Rh-D são identificadas como Rh-D negativo.

Interpretação do tipo sanguíneo D Fraco e conduta preconizada

O tipo sanguíneo D Fraco, anteriormente conhecido como Du, consiste em uma variante do Antígeno RhD, em que a expressão das proteínas do Gene Rh ocorre de forma parcial ou incompleta, manifestando-se fenotipicamente como um fator Rh negativo.

A prevalência dos fenótipos sorológicos de D fraco varia de acordo com a raça e etnia. Os fenótipos sorológicos variantes D fracos mais comuns detectados na Europa e nos Estados Unidos estão estimados entre 0,2-1,0% dos caucasianos que herdaram genes RhD com codificação de fenótipos sorológicos D fracos.

Para a situação de transfusão de hemoderivados, a Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB) recomenda que o teste para D fraco é desnecessário em indivíduos receptores que serão transfundidos por glóbulos vermelhos, considerando, portanto que indivíduos receptores com D fraco são considerados D negativo para transfusão. O mesmo princípio se aplica à gestante tipo Rh D Fraco, que deve ser considerada como Rh D negativo, devendo receber a imunoglobulina anti-D, para se evitar potencial aloimunização Rh D, considerando potenciais eventos de sensibilização feto-maternas em sangramentos aparentes ou ocultos.

Epidemiologia

O grupo étnico é um fator determinante na prevalência do status Rh-D Negativo na população, sendo a maior em bascos (30%) e a menor em asiáticos (0,3% a 0,5%), variando em outras etnias, como caucasianos (15%) e africanos (6%). No Brasil, a prevalência é de aproximadamente 10% da população.⁽⁷⁾

A isoimunização é causada pela exposição materna a antígenos eritrocitários não compatíveis. Cerca de 98% dos casos de aloimunização são devidos à incompatibilidade ABO e Rh-D, de forma que apenas 2% dos casos de doença fetal são originados de anticorpos atípicos, principalmente contra os antígenos Kell, C e E - mas com menor intensidade de comprometimento e repercussões fetais desfavoráveis.⁽¹³⁾

Fisiopatologia

A isoimunização tem como pré-requisito obrigatório a transfusão de sangue Rh-D positivo para a mulher com fator Rh-D negativo⁽⁵⁾, fenômeno este denominado de sensibilização materna, que pode ocorrer durante uma transfusão de sangue para a mulher Rh negativo em qualquer fase de sua vida, durante o parto ou durante complicações hemorrágicas na gestação.⁽⁸⁾ Considera-se também que a isoimunização Rh pode ocorrer durante uma evolução gestacional completamente normal, sem eventos mórbidos que propiciem a sensibilização materna, bem como de sangramentos trofoblásticos subclínicos, assintomáticos e conseqüentemente não identificados pela gestante e ou pela equipe de saúde.

Apesar da baixa prevalência destes fenômenos, principalmente a partir do terceiro trimestre (após a 28ª semana) de gestação, estas situações assintomáticas justificam o uso da imunoglobulina durante o período gestacional de pré-natal.⁽¹⁾ A incompatibilidade ABO também pode causar doença hemolítica similar, porém menos grave. Caso a mãe tenha sangue tipo O, por exemplo, e o feto tenha sangue tipo A ou B, o organismo materno produzirá anticorpos anti-A ou anti-B que podem atravessar a placenta em grandes quantidades, fixar-se aos glóbulos vermelhos do feto e provocar sua destruição (hemólise), o que causa anemia e/ou hiperbilirrubinemia leve. Ao contrário da incompatibilidade do fator Rh, ela normalmente fica menos grave com cada gravidez subsequente.^(7,9)

Diagnóstico

O diagnóstico da incompatibilidade sanguínea deve se antecipar à instalação da DHP, a fim de se permitir cuidados profiláticos a serem desenvolvidos de forma precoce na gestação.

Diante deste contexto a área técnica da Saúde da Mulher da Secretaria de Estado da Saúde considera relevante a utilização da imunoglobulina anti Rh, durante a gestação entre 28 e 34 semanas, após o parto e após episódios de sangramentos obstétricos.^(1,6)

Segundo a [FEBRASGO \(2011\)](#), outros cuidados devem ser realizados desde o início da gestação, justificando a importância de iniciar precocemente o Pré Natal da gestante com tipagem sanguínea Rh negativo e as seguintes ações:

1-Realizar anamnese com enfoque nos fatores de risco para sensibilização:

- transfusões sanguíneas;
- uso de drogas ilícitas injetáveis com compartilhamento de seringas;
- história obstétrica com relato de DHP;
- histórico de profilaxia anti Rh em gestações anteriores.

2-Determinar o Grupo Sanguíneo e o Fator Rh-D de todas as gestantes no pré-natal.

3-Solicitar o Teste Indireto de Antiglobulina-Humana (TIA) ou Coombs indireto (CI) nas seguintes situações:

- no início do acompanhamento pré-natal, em caso de gestante fator Rh-D negativo e parceiro positivo ou desconhecido;
- em toda gestante com história prévia de hidropsia fetal ou neonatal independentemente do fator Rh (positivo ou negativo), na primeira consulta de pré-natal;

➤ por volta da 24ª semana de gestação, solicitar o Coombs indireto de controle, em gestantes com fator Rh negativo não isoimunizadas no primeiro teste CI e que não tenham recebido a imunoglobulina anti Rh-D por qualquer outra indicação na gestação atual.

4-As gestantes que apresentarem o Coombs indireto positivo deverão ser estratificadas como gestação de Alto Risco e seu cuidado será compartilhado com a Atenção Ambulatorial Especializada para identificação e titulação do antígeno envolvido, permitindo indicar a avaliação do risco de anemia fetal e as condutas subsequentes.

5-As gestantes que apresentarem o Coombs indireto **negativo** deverão permanecer sob acompanhamento da Atenção Primária à Saúde e, caso não possuam outro critério de risco, permanecem estratificadas como risco habitual, devendo ser orientadas quanto à importância da profilaxia da doença hemolítica perinatal.

6-O Coombs indireto não deve ser solicitado após a administração da imunoglobulina anti Rh-D, pois altera o resultado do exame de Coombs Indireto, que positiva e se torna fator de confusão na interpretação deste exame pelo profissional de saúde. O tempo estimado de duração da Imunoglobulina anti Rh exógena no corpo humano é de aproximadamente 12 semanas, prazo durante o qual o exame de Coombs Indireto resultará positivo.

Cuidados Periparto

Alguns cuidados que podem diminuir os riscos de sensibilização:⁽²⁾

- Uso oportuno de ocitocina;
- Não realizar amniotomia precoce;
- Evitar a remoção manual da placenta;
- Não fazer o clampeamento do cordão umbilical durante a dequitação placentária.

Indicação e Administração da Profilaxia com Anti Rh

A imunoglobulina anti Rh **está indicada em gestante com fator Rh negativo** com teste de Coombs indireto (CI) negativo e progenitor Rh positivo ou desconhecido. Deve ser administrada nas seguintes situações:

- Uso de forma profilática preferencialmente na 28ª semana de gestação, podendo ser administrada até a 34ª semana de gestação, considerando a isoimunização subclínica;⁽¹⁾

- No pós-parto ou evento obstétrico quando o bebê for Rh positivo. Deve-se administrar a imunoglobulina anti Rh em até 72 horas após o parto de mulheres com Coombs indireto negativo e recém-nascidos Rh positivo, mesmo tendo sido submetida a esterilização cirúrgica (laqueadura). Caso não tenha sido administrada dentro das 72 horas preconizadas há evidências de proteção contra sensibilização se administrada até 13 dias e há recomendações para que seja administrada em até 28 dias após o parto (administração sob responsabilidade da instituição hospitalar).⁽⁵⁾
- Após sangramento obstétrico diagnosticado ambulatorialmente ou em nível hospitalar;⁽³⁾
- Após procedimentos invasivos, como amniocentese, cordocentese, biópsia de vilos coriais;⁽³⁾
- Após aborto, gestação ectópica, gestação molar ou doença trofoblástica;⁽³⁾
- Em caso de trauma abdominal;⁽⁴⁾
- Em caso de óbito fetal.⁽¹¹⁾

É sugerida a utilização de Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido (TCLE) (modelo em anexo) para administração de IMUNOGLOBULINA ANTI-D (RH) às gestantes com indicação de uso tanto no nível ambulatorial quanto hospitalar. Recomenda-se duas vias, uma para a gestante e outra para ficar no prontuário.

Contraindicação da Profilaxia com Anti Rh

A imunoglobulina anti Rh **está contraindicada** para profilaxia:

- Para gestantes com fator Rh-D positivo;
- Pacientes previamente sensibilizadas;
- No pós-parto para gestantes com recém-nascidos Rh-D Negativo;
- Gestantes após a 34ª semana de gestação devido ao risco do recém-nascido desenvolver icterícia neonatal.

Fluxo para fornecimento do medicamento de imunoglobulina anti Rh

O Centro de Medicamentos do Paraná (Cemepar) é responsável pela aquisição e distribuição do medicamento Imunoglobulina Humana anti Rh-D 300 mcg às Centrais de Abastecimento Farmacêutico (CAF) das Regionais de Saúde (RS). O referido medicamento poderá ser fornecido em duas situações:

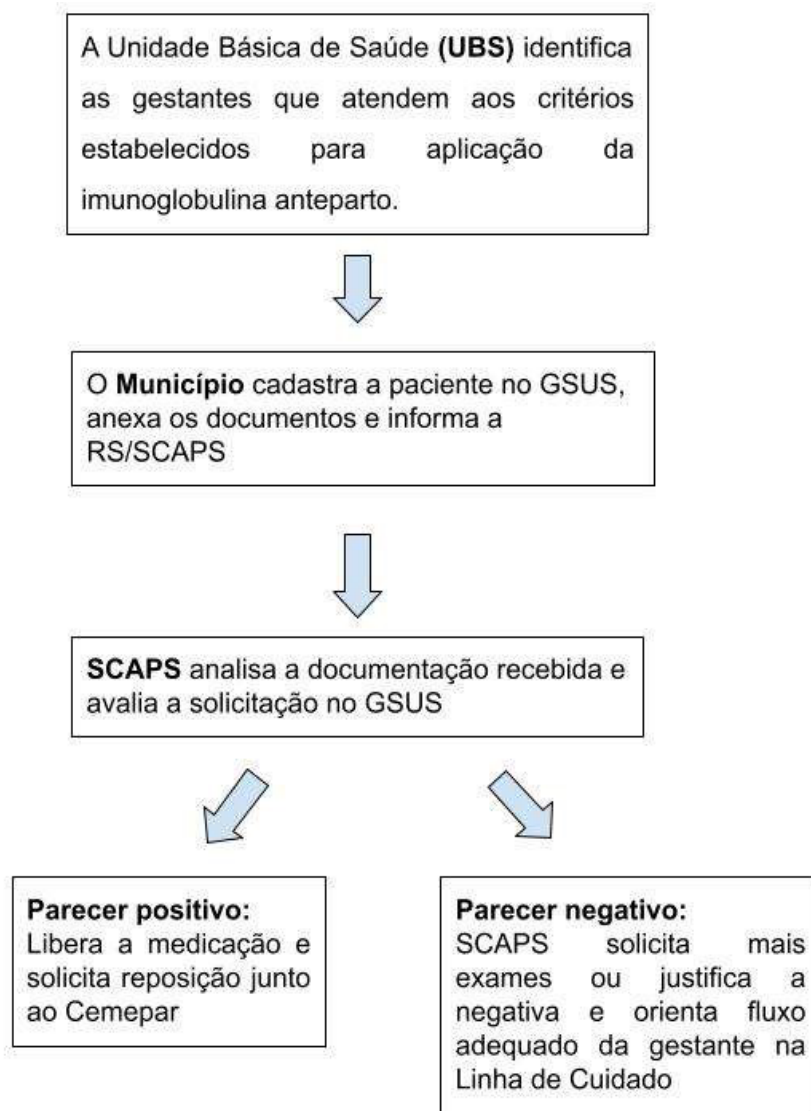
1. Atendimento Ambulatorial

A Unidade Básica de Saúde identificará as gestantes que atendem aos critérios estabelecidos para aplicação da imunoglobulina anteparto. A Secretaria Municipal de Saúde (SMS) deverá cadastrar a paciente no Sistema Informatizado de Gestão Hospitalar e Ambulatorial (GSUS), anexando os documentos relacionados abaixo no cadastro do paciente. O município informará a SCAPS por e-mail o número do prontuário da paciente cadastrada no GSUS.

- Prescrição médica originada na Atenção Primária em Saúde;
- Exames laboratoriais (ABO, Rh, TIA – Coombs indireto);
- Exame Rh do parceiro quando disponível (não obrigatório);
- Cópia do documento da gestante (RG ou CPF);
- Cópia do comprovante de endereço;
- Informação sobre a idade gestacional (preferencialmente com ultrassonografia do 1º trimestre de gestação, informando data de realização da mesma e biometria fetal) ou Cópia da Carteira da Gestante que comprove o período gestacional;
- Em caso de sangramento obstétrico, anexar relatório médico;

A equipe da SCAPS analisará os documentos anexados no cadastro do paciente e fará a avaliação da solicitação via GSUS. Após o deferimento, o município deverá solicitar o medicamento para a CAF da RS por meio do GSUS. O medicamento será distribuído ao município para posterior administração. O recebimento do medicamento e a dispensação deverão ser registradas no GSUS pelo município.

Figura 01: Fluxo para solicitação de imunoglobulina anti Rh para atendimento ambulatorial



2. Atendimento Hospitalar

Os hospitais do SUS (rede própria e contratualizada) ou as Secretarias Municipais de Saúde deverão solicitar o medicamento diretamente às CAF das RS por meio do GSUS.

A prescrição médica, exames laboratoriais (ABO, Rh, Coombs indireto) ou relatório médico que comprove os critérios de indicação do uso do medicamento devem constar no prontuário da paciente.

Cabe ao hospital:

- Administração do medicamento conforme critérios estabelecidos;
- Não emitir o código de procedimento 06.03.03.0001-7, correspondente a Imunoglobulina anti-Rh;
- Disponibilizar os documentos comprobatórios dos critérios de indicação de uso, caso sejam solicitados pela SESA/PR.

A CAF da RS poderá manter um estoque estratégico do medicamento nas maternidades de referência da regional e a reposição poderá ser realizada mediante cópia da prescrição médica e/ou prontuário.

Contatos para dúvidas:

- Divisão de Atenção a Saúde da Mulher: (41) 3330-4578 /E-mail: mulher@sesa.pr.com.br
- CEMEPAR: (41) 3360-6723 / E-mail: cemepar-dvfm@sesa.pr.gov.br

Curitiba, XX de XXX de 2023.

Dr. Carlos Alberto Gebrim Preto
(Beto Preto)
Secretário de Estado da Saúde

Elaboração:

Divisão de Atenção à Saúde da Mulher (DVASM)

Equipe Técnica:

Carolina Bolfe Poliquesi (Chefe da DVASM)

Amélia Cristina Dalazuana Souza Rosa

Anna Cristinne Feldhaus Lenzi Costeira

Glauca Osis Gonçalves

Marcos Takimura

Paula Rocha Silva

Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR)

Equipe Técnica:

Margely De Souza Nunes

Priscilla Marys Limberger

Coordenação de Assistência Farmacêutica (COAF)

Deise Regina Sprada Pontarolli

Colaboração:

Maria Cecília Bogado – Acadêmica de Medicina da Universidade Positivo.

Evandro Freire Tirapelle – Farmacêutico pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), mestre em Ciências (Bioquímica) pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) e servidor público lotado na Secretaria Estadual de Saúde do Paraná.

REFERÊNCIAS

- 1 ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Rh D Alloimmunization. Practice Bulletin N°. 181. Obstetric & Gynecology, vol 130: e57–70, 2017.
- 2 BAIOCHI, E.; NARDOZZA, L. Aloimunização. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. [online]. vol.31, n.6, pp.311-319. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n6/08.pdf>. Acesso em: 15 de abril de 2022.
- 3 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – p.95-96, 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
- 4 BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas – p.186, 1. ed. - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2022.
- 5 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
- 6 FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Aloimunização RH na Gestação. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; São Paulo – SP, 2011.
- 7 FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Doença hemolítica perinatal. Protocolos Febrasgo. n. 85/ Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal; São Paulo – SP, 2021.
- 8 FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Orientação Gestação de Alto Risco. Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia; p.103-109, São Paulo – SP, 2011.
- 9 MSD. Manual MSD: Versão Saúde para a Família. Página Inicial. Problemas de Saúde Infantil. Problemas Sanguíneos no Recém Nascido. Doença Hemolítica do Recém-Nascido. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/problemas-sangu%C3%ADneos-no-rec%C3%A9m-nascido/doen%C3%A7a-hemol%C3%ADtica-do-rec%C3%A9m-nascido>>. Acesso em: 15 de abril de 2022
- 10 OMS. Organização Mundial da Saúde. Recomendações da OMS sobre atendimento pré-natal para uma experiência gestacional positiva: exame de ultrassonografia. Destaque e principais mensagens das Recomendações Globais de 2016 da Organização Mundial da Saúde. MCSP. Maternal and Child Survival Program, 2018.
- 11 SPERLING, J. D.; DAHLKEM J. D.; SUTTON, D.; GONZALES, J. M.; CHAUHAN, S. P.; Prevention of RhD Alloimmunization: A Comparison of Four National Guidelines; Thieme Medical Publishers, Nova Iorque, EUA; 2017.

- 12 UNICAMP. Universidade Estadual de Campinas. Pré-natal e puerpério manual técnico. Projeto Linha de Cuidado à Gestante, Parturiente e Puérpera no SUS/SP; Campinas – SP, 2017.
- 13 ZUGAIB, M.; FRANCISCO, R. P. V. Zugaib obstetrícia. 3ª ed. Manole. Barueri – SP, 2016.

ANEXO I

Modelo de Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido para administração de IMUNOGLOBULINA ANTI-D (RH)

O tratamento com a Imunoglobulina Anti-D (Rh) é recomendado quando você está gestante e possui sangue com o fator **Rh negativo**, constatado através de testes do Grupo Sanguíneo e o Fator Rh (D), no qual sua finalidade é a prevenção da ocorrência da Doença Hemolítica Perinatal (DHP). Para compreensão da realização do tratamento, é imprescindível a leitura com atenção das informações a seguir:

O que acontece no corpo da gestante Rh negativo?

Quando a gestante possui o fator Rh negativo e o pai do bebê é fator Rh positivo, pode ter um problema de compatibilidade entre o sangue da mãe e o sangue do bebê. Isto ocorre devido a grande probabilidade de o bebê herdar o fator Rh positivo do pai. Assim, quando o sangue do bebê entrar na corrente sanguínea da grávida, o sistema de defesa desta identificará como um agente invasor, produzindo anticorpos contra o sangue do bebê.

O que é a Imunoglobulina Anti-D (Rh)?

É um medicamento que pode evitar a formação desses anticorpos, e deve ser administrado por uma injeção intramuscular.

Quando deve ser utilizada?

A administração do medicamento deve ser realizada entre a 28ª e 34ª semana de gestação ou até 72 horas após o parto se o bebê for Rh positivo. É realizado ainda, após aborto (em todos os casos), gravidez ectópica, realização de manobras invasivas, descolamento da placenta, placenta prévia, trauma abdominal ou qualquer outra situação em que o sangue do bebê possa entrar em contato com o da gestante.

Efeitos/Risco da aplicação:

Os efeitos secundários da imunoglobulina administrada por injeção intramuscular são raros e leves. Pode ocorrer desconforto no local de aplicação e febre leve. Muito raramente podem surgir reações de hipersensibilidade mais graves e podem manifestar-se por dores musculares, febre, sensação de estar doente, aumento do baço, aumento dos níveis de bilirrubina e choque anafilático. Não existem efeitos secundários documentados no bebê. Por ser um produto que é usado para prevenir a formação de anticorpos, a Imunoglobulina Anti-D (Rh) pode interferir com a eficácia de certas vacinas (sarampo, parotidite, rubéola, varicela). Por isso, se tiver de fazer alguma vacina no período de 3 meses após a administração desta imunoglobulina, deve ser conversado com seu médico.

Riscos da não aplicação:

Se houver o contato do sangue do bebê (Rh positivo) com o sangue da mãe Rh negativo), sem a aplicação, ocorre a produção de anticorpos anti-Rh durante a gravidez. O risco de complicações graves para o bebê na primeira gravidez é relativamente pequeno, entretanto, o risco de problemas graves em gestações futuras

aumenta consideravelmente. O risco para o bebê é desenvolver a Doença Hemolítica Perinatal, que tem repercussões cardíacas, circulatórias e hematológicas fetais muito graves, como a anemia, icterícia (pele amarela), edemas, insuficiência cardíaca e uma doença chamada hidropsia fetal (que pode ser fatal). Os riscos para a mãe incluem abortos frequentes e natimortos. Se lhe for administrada a Imunoglobulina Anti-D (Rh), o risco de desenvolver estes anticorpos desce para 1 em 1.000 (hum mil).

Observação: Caso o pai da criança também possua o fator Rh negativo, geneticamente, não tem a possibilidade do bebê ser Rh positivo, para tanto, não se tem o risco de produzir anticorpos. Na dúvida, se não existe a certeza sobre o Rh do pai, é indicado a realização do tratamento.

Declaração da gestante:

Por favor, leia com atenção todo o conteúdo deste documento. Não hesite em solicitar mais informações se não estiver totalmente esclarecida. Verifique se todas as informações estão corretas. Se tudo estiver conforme, então assinie este documento.

Eu, _____ (nome da paciente), portadora do RG _____, residente e domiciliada na Rua _____, na cidade de _____.

Declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento Imunoglobulina anti-D (Rh). Por tal razão e nestas condições, _____ (**autorizo ou não autorizo**) que seja realizado a ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOGLOBULINA ANTI-D (Rh).

DATA: _____, _____ de _____ de 20_____.

Assinatura: _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

Documento de identidade do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal: _____

Declaração do Médico:

Confirmo que expliquei à gestante () ou representante legal (), de forma adequada e inteligível, o motivo da indicação da imunoglobulina ANTI D (Rh). Respondi a todas as questões que me foram colocadas e assegurei-me de que houve um período de reflexão suficiente para a tomada da decisão.

Médico(a): _____

Assinatura e carimbo: _____

Imprimir em duas vias.

Referências do documento: MS de Portugal, MS Brasil, Febrasgo.