

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA  
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE  
LISBOA

**RECÉM-NASCIDOS COM TESTE DE ANTIGLOBULINA HUMANA  
DIRETO POSITIVO QUE DESENVOLVERAM DOENÇA  
HEMOLÍTICA - PREVALÊNCIA NO HOSPITAL PROF. DOUTOR  
FERNANDO DA FONSECA, EPE**

TIAGO MIGUEL DE MATOS CARDOSO

ORIENTADOR: PROFESSORA DOUTORA ANA SOFIA TAVARES – ESTeSL

ORIENTADOR: POFESSOR DOUTOR ANTÓNIO ROBALO NUNES – HFAR / ESTeSL

Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais

Lisboa, 2023

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA  
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE  
LISBOA**

**RECÉM-NASCIDOS COM TESTE DE ANTIGLOBULINA HUMANA  
DIRETO POSITIVO QUE DESENVOLVERAM DOENÇA  
HEMOLÍTICA - PREVALÊNCIA NO HOSPITAL PROF. DOUTOR  
FERNANDO DA FONSECA, EPE**

TIAGO MIGUEL DE MATOS CARDOSO

ORIENTADOR: PROFESSORA DOUTORA ANA SOFIA TAVARES – ESTeSL

ORIENTADOR: POFESSOR DOUTOR ANTÓNIO ROBALO NUNES – HFAR / ESTeSL

MEMBROS DO JÚRI:

PRESIDENTE: PROFESSORA DOUTORA EDNA RIBEIRO – ESTeSL

ARGUENTE: ESPECIALISTA ANA MERCÊS GODINHO – HOSPITAL DE EGAS MONIZ  
(CHLO)

Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais

Lisboa, 2023

## Agradecimentos

---

Quando me propus a este desafio, sabia que não seria possível sem o apoio e motivação de Família, Amigos e Colegas que já faziam parte do meu dia-a-dia. Pelo caminho, tive também a oportunidade de conhecer Pessoas generosas que comigo partilharam o seu tempo e conhecimento. A todos, o meu mais profundo agradecimento:

- Ao Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, particularmente a todos os profissionais envolvidos, por me ter permitido a realização deste estudo.
- Aos meus orientadores, Professora Doutora Ana Sofia Tavares e Professor Doutor António Robalo Nunes, pela colaboração, dedicação e por acreditarem em mim, motivando-me sempre a seguir em frente.
- À Professora Doutora Carla Martins e à Professora Gilda Cunha, por toda a disponibilidade e apoio prestado durante o desenvolvimento da tese.
- Ao Professor Doutor Manuel Barbosa, pela contínua troca de ideias e pelos sábios conselhos.
- Aos meus colegas do Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, que me ajudaram sempre que necessário, facilitando trocas de turnos para que eu pudesse estudar. Um especial obrigado às Colegas Inês Silva e Sofia Marques, pela flexibilidade e paciência.
- À minha colega Carolina Gonçalves, que me convenceu a embarcar nesta aventura, pela presença constante, companheirismo, amizade e pelos inúmeros cafés que serviram de combustível para maratonas de estudo.
- Ao Dr. Bruno Cardoso, por todos os esclarecimentos e atenção concedida.
- À minha Mãe, pelo carinho, pelas palavras de encorajamento nos momentos mais difíceis e por nunca deixar de acreditar em mim.
- A todos os meus Amigos, que são um dos meus pilares, pelos momentos de lazer entre estudos e por todo o apoio incondicional. Um especial obrigado à Irina Simões e à Stefanie Pereira por serem presença assídua na minha vida e por toda a disponibilidade demonstrada.



A doença hemolítica do recém-nascido ocorre devido à passagem de anticorpos maternos através da barreira placentária, suscetíveis de induzir a hemólise dos eritrócitos do feto, provocando anemia fetal ou ainda sintomas mais graves. É causada por incompatibilidade sanguínea materno-fetal que pode ser decorrente da aloimunização induzida por diversos sistemas sanguíneos.

O teste de antiglobulina humana direto é utilizado com o objetivo de determinar se os eritrócitos têm imunoglobulinas e/ou frações do complemento ligados à superfície do eritrócito. Em 1968, foi introduzida a profilaxia com imunoglobulina anti-D com o objetivo de prevenir a sensibilização materna, sendo a incompatibilidade ABO, atualmente, a principal causa do desenvolvimento de doença hemolítica do recém-nascido.

O presente estudo teve como objetivo geral determinar a prevalência de recém-nascidos com teste de antiglobulina humana direto positivo que desenvolveram doença hemolítica do recém-nascido no Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca durante o período de tempo compreendido entre 2017 e 2021 e como objetivos específicos determinar a prevalência de recém-nascidos com teste de antiglobulina humana direto positivo por incompatibilidade ABO, por incompatibilidade Rh(D) e por incompatibilidade por outros alo anticorpos que desenvolveram doença hemolítica do recém-nascido. Foram ainda calculadas as prevalências dos anticorpos responsáveis pelo desenvolvimento da doença.

Foi realizado um estudo observacional analítico transversal que contou com um total de 133 recém-nascidos. Procedeu-se à consulta do histórico de estudo-imunohematológico dos recém-nascidos e das respectivas mães e à consulta do processo clínico dos recém-nascidos de modo a obter informação referente ao diagnóstico de doença hemolítica do recém-nascido. Os dados obtidos foram tratados no software estatístico IBM SPSS 26®, onde foram utilizadas frequências absolutas e relativas, sendo que para estabelecer a relação/associação entre as variáveis dependentes e independentes foram utilizadas tabelas de dupla entrada, de modo a ser possível responder aos objetivos geral e específicos.

Da população em estudo, 64,7% desenvolveu doença hemolítica do recém-nascido. Sendo que a maior percentagem se encontrava associada à incompatibilidade ABO, nomeadamente à incompatibilidade materno-fetal AO. Verificou-se uma prevalência de doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade ABO de 76,2% e de incompatibilidade RhD de 22,7%. Não se verificou a presença de outros aloanticorpos.

Face aos resultados obtidos é possível verificar que existe uma grande percentagem de recém-nascidos com teste de antiglobulina humana direto positivo que desenvolveu doença hemolítica do recém-nascido, sendo de extrema importância o acompanhamento da grávida de modo a identificar e vigiar as grávidas com maior risco de terem recém-nascido com possibilidade de desenvolver a doença.

**Palavras-chave:** doença hemolítica do recém-nascido, teste de antiglobulina humana direto, prevalência, incompatibilidade ABO, incompatibilidade RhD



Hemolytic disease of the newborn occurs due to the passage of maternal antibodies through the placental barrier, capable of inducing hemolysis of fetal erythrocytes, causing fetal anemia or even more severe symptoms. It is caused by maternal-fetal blood incompatibility that may be due to alloimmunization induced by different blood systems.

The direct antiglobulin test is used to determine whether red cells have immunoglobulins and/or complement fractions fixed to the surface of the red cell. In 1968 prophylaxis with immunoglobulin anti-D was introduced with the aim of preventing maternal sensitization, at the moment ABO incompatibility is the main cause of the development of hemolytic disease of the newborn.

The present study aimed to determine the prevalence of newborns with a positive direct anti-human globulin test who developed hemolytic disease of the newborn at Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca during the period between 2017 and 2021 and as specific objectives to determine the prevalence of newborns with a positive direct human antiglobulin test due to ABO incompatibility, Rh(D) incompatibility and incompatibility due to other alloantibodies that developed hemolytic disease of the newborn. The prevalence of the antibodies responsible for the development of the disease was also calculated.

A cross-sectional analytical observational study was carried out with a total of 133 newborns. The history of immunohematological studies of newborns and their mothers was consulted and the clinical file of newborns in order to obtain information regarding the diagnosis of hemolytic disease in newborns. The data obtained were treated in the statistical software IBM SPSS 26®, where absolute and relative frequencies were used, and double-entry tables were used to establish the relationship/association between the dependent and independent variables, so as to be able to respond to the objectives general and specific.

Of the study population, 64.7% developed hemolytic disease of the newborn. The highest percentage was associated with ABO incompatibility, in specifically to maternal-fetal AO incompatibility. There was a prevalence of hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility of 76.2% and of RhD incompatibility of 22.7%. The presence of other alloantibodies was not verified.

In view of the results obtained it is possible to verify that there is a large percentage of newborns with a positive direct antiglobulin test who developed hemolytic disease of the newborn, being extremely important to follow-up the pregnant women in order to identify and monitor pregnant women at greater risk of having newborn with the possibility of developing the disease.

**Keywords:** hemolytic disease of the newborn, direct antiglobulin test, prevalence, ABO incompatibility, RhD incompatibility



## Índice geral

---

Índice de tabelas .....	xiv
Índice de figuras .....	xvi
Lista de abreviaturas.....	xviii
1. Introdução.....	1
2. Estado da arte .....	5
2.1. Doença Hemolítica do Recém-Nascido.....	5
2.1.1 Diagnóstico.....	7
2.1.2. Prevenção da DHRN .....	8
2.2. Teste de antiglobulina humana.....	9
2.3. Incompatibilidade ABO .....	13
2.4. Incompatibilidade Rh .....	14
2.5. Incompatibilidade por outros alo-anticorpos.....	15
2.6. Frequência de anticorpos ABO e Rh maternos em RN .....	17
3. Metodologia.....	20
3.1. Tipo de estudo .....	20
3.2. Local de estudo.....	20
3.3. População alvo e estratégia de amostragem .....	20
3.4. Critérios de elegibilidade.....	20
3.5. Procedimentos .....	20
3.6. Instrumentos de recolha / Colheita de dados.....	21
3.7. Variáveis.....	22
3.8. Tratamento e análise estatística dos dados .....	22
3.9. Considerações éticas e legais.....	22
4. Resultados .....	24
4.1. Caracterização imuno-hematológica dos RN e das mães participantes no estudo .....	24
4.2. Caraterização das incompatibilidades materno-fetais .....	26
4.3. Caraterização dos RN que desenvolveram DHRN.....	27
4.3.1 Prevalência de RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN .....	27

4.3.2	Prevalência de DHRN associada às incompatibilidades materno-fetais .....	28
4.3.3	Grupo ABO e RhD dos RN que desenvolveram DHRN.....	30
4.3.4	Frequência de anticorpos associados ao desenvolvimento de DHRN.....	31
4.3.5	Prevalência de anticorpos associados ao desenvolvimento de DHRN.....	32
5.	Discussão.....	33
5.1.	Limitações do Estudo .....	38
6.	Considerações finais.....	39
7.	Referências bibliográficas .....	41
	Anexo I – Parecer da comissão de ética da ESTeSL.....	46
	Anexo II – Parecer da comissão de ética do HFF .....	48



## Índice de tabelas

---

Tabela 1 - Correlação clínica / fisiopatologia na DHRN.....	6
Tabela 2 - Critérios sugeridos para o diagnóstico de DHRN (adaptada) .....	8
Tabela 3 - Doença hemolítica por incompatibilidade RhD vs doença hemolítica por incompatibilidade ABO .....	17
Tabela 4 - Relação dos grupos ABO e RhD entre os RN e as mães .....	25
Tabela 5 - Relação dos grupos ABO e RhD entre os RN com DHRN e as mães .....	31



## Índice de figuras

---

Figura 1 - Teste de antiglobulina humana direto e indireto.....	10
Figura 2 - Incompatibilidade RhD materno-fetal .....	14
Figura 3 - Distribuição do Grupo ABO e RhD dos RN .....	24
Figura 4 - Distribuição do Grupo ABO e RhD das mães .....	25
Figura 5 - Frequência de anticorpos nos RN.....	26
Figura 6 - Incompatibilidades materno-fetais.....	26
Figura 7 - Incompatibilidades ABO .....	27
Figura 8 - Distribuição da população associada à DHRN .....	27
Figura 9 - Tipo de incompatibilidade materno-fetal associada ao desenvolvimento da DHRN .....	28
Figura 10 - Prevalência de DHRN associada às incompatibilidades.....	29
Figura 11 - Tipo de incompatibilidade ABO associado a DHRN .....	29
Figura 12 - Associação do grupo sanguíneo à DHRN .....	30
Figura 13 - Associação do grupo sanguíneo à DHRN por incompatibilidade ABO .....	30
Figura 14 - Anticorpos associados ao desenvolvimento de DHRN .....	32
Figura 15 - Prevalência de anticorpos associados à DHRN .....	32



## Lista de abreviaturas

---

ASIS - Aplicação de um Sistema de Informação a Serviços de Sangue

DHRN - Doença Hemolítica do Recém-Nascido

ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

HFF - Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca

IAI - Identificação de anticorpos irregulares

IgA - Imunoglobulina A

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

PAI – Pesquisa de anticorpos irregulares

SSMT - Serviço de Sangue e Medicina Transfusional

TAD – Teste de antiglobulina humana direto

TAI - Teste de antiglobulina humana indireto

RN – Recém-Nascido



# 1. Introdução

---

A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) ocorre devido à passagem de anticorpos maternos, através da barreira placentária, suscetíveis de induzir a hemólise dos eritrócitos do feto. Os anticorpos IgG maternos ligam-se ao antígeno eritrocitário fetal correspondente, fazendo com que os eritrócitos revestidos pelo anticorpo possam ser destruídos<sup>(1,2)</sup>.

A primeira descrição de DHRN, em 1609, é referente a uma parteira francesa que durante um parto de gêmeos descreveu que um dos bebês apresentava edemas, acabando por morrer pouco tempo depois do parto, e o outro bebê tinha desenvolvido icterícia, acabando por morrer após alguns dias. Ao longo dos anos, foram relatados vários casos semelhantes de recém-nascidos que não conseguiam sobreviver, mas só nos anos 50 se viria a entender a causa<sup>(3,4)</sup>.

A DHRN provoca anemia fetal sendo que em casos mais graves pode ser responsável por edema generalizado, ascite, insuficiência cardíaca, icterícia e hepatoesplenomegalia, podendo mesmo levar à morte do recém-nascido (RN)<sup>(1,5,6)</sup>.

Na década de 1960 foram realizados estudos nos Estados Unidos e na Grã-Bretanha que mostraram que a administração de Imunoglobulina anti-D em grávidas RhD negativas poderia proteger as mulheres da sensibilização contra eritrócitos RhD positivos. Em 1968, foi introduzida a profilaxia com imunoglobulina anti-D com o objetivo de prevenir a sensibilização materna<sup>(6)</sup>.

Antes do desenvolvimento da profilaxia com imunoglobulina anti-D, a DHRN era responsável pela perda fetal em 1% de todas as gestações<sup>(4)</sup>. Com a introdução da profilaxia com imunoglobulina anti-D e a consequente diminuição do número de casos por aloimunização RhD, a incompatibilidade ABO é a principal causa do desenvolvimento de DHRN<sup>(7)</sup>.

A causa mais comum de DHRN é a presença de anticorpos dirigidos a antígenos eritrocitários pertencentes ao sistema ABO. Por sua vez, os anticorpos anti-Rh e anti-Kell, que provocam manifestações mais graves que a incompatibilidade no sistema ABO, são a segunda causa mais comum. Quando ocorre a aloimunização RhD ou ABO, entre a mãe e o feto, os anticorpos maternos atravessam a placenta e destroem os eritrócitos fetais<sup>(4)</sup>.

O teste de antiglobulina humana ou teste de Coombs foi reportado pela primeira vez em 1908 sendo que só foi encontrada uma utilização laboratorial para este teste em 1945 podendo ser caracterizado como teste de antiglobulina humana direto (TAD) ou indireto (TAI)<sup>(8)</sup>.

O TAD tem como objetivo determinar se os eritrócitos têm imunoglobulinas e/ou frações do complemento ligados à superfície do eritrócito<sup>(8-11)</sup>.

Tem como principal utilidade a classificação de hemólise sendo que as principais causas são anemia hemolítica autoimune, hemólise relacionada com transfusões, doença hemolítica do recém-nascido, anemia hemolítica induzida por drogas, entre outras<sup>(1,11)</sup>.

Um TAD positivo num RN precisa de ser enquadrado com outros fatores e parâmetros (elevada contagem de reticulócitos, presença de anemia, hiperbilirrubinémia, mãe com aloimunização eritrocitária conhecida) e não deve ser visto como um resultado isolado<sup>(8,11,12)</sup>. É assim importante o estudo do grupo ABO e RhD e a pesquisa de anticorpos no RN e na mãe, bem como a informação relativa à eventual administração de profilaxia com imunoglobulina anti-D à mãe<sup>(11)</sup>.

O Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca (HFF) constitui-se como hospital de referência para os cerca de 550.000 habitantes dos Concelhos de Amadora e de Sintra. O Serviço de Sangue e Medicina Transfusional (SSMT) tem como missão proporcionar cuidados de saúde no âmbito da imuno-hemoterapia, satisfazendo as necessidades dos utentes. Este serviço é responsável pela colheita de sangue total a dadores, realização dos testes pré-transfusionais e outros estudos imuno-hematológicos, no âmbito da medicina transfusional e pela prestação de assistência clínica a doentes.

Os grupos sanguíneos ABO mais frequentes na área de Lisboa são o A e o O, estando em terceiro lugar o B<sup>(13)</sup>. As áreas servidas pelo HFF fazem parte da área metropolitana de Lisboa e apresentam uma população bastante heterogénea, constituída por várias naturalidades (Angolana, Cabo Verdiana, Brasileira, Moçambicana, Guineense E São Tomense)<sup>(14)</sup>. Tal situação, a nível global, é verificada numa alteração da frequência de grupos sanguíneos ABO<sup>(15,16)</sup>, podendo assim verificar-se a presença de uma população que apresenta uma variação de grupos sanguíneos ABO diferente das apresentadas na área de Lisboa.

Com a elaboração deste estudo relativo à “prevalência de recém-nascidos com teste de antiglobulina humana direto positivo que desenvolveram doença hemolítica do recém-nascido no Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca”, pretende-se sensibilizar os diversos profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico da DHRN acerca da importância da solicitação adequada do TAD em situações específicas. Para além disso, pretende dimensionar o número de casos de DHRN no período de tempo compreendido entre 2017 e 2021 (5 anos).

A questão de investigação que se levanta neste estudo é “Qual é a prevalência de recém-nascidos com teste de antiglobulina humana direto positivo que desenvolveram doença hemolítica do recém-nascido no Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca (HFF)?”.

Com base na questão de investigação o objetivo geral deste estudo é:

Determinar a prevalência de RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN no HFF durante o período de tempo entre 2017 e 2021, assim como, perceber a relação da DHRN com o TAD positivo e a sua importância clínica.

Para cumprir o objetivo geral, foram definidos os seguintes como objetivos específicos:

1. Determinar a prevalência de RN com TAD positivo por incompatibilidade ABO que desenvolveram DHRN;
2. Determinar a prevalência de RN com TAD positivo por incompatibilidade Rh(D) que desenvolveram DHRN;
3. Determinar a prevalência de RN com TAD positivo por incompatibilidade por outros alo anticorpos que desenvolveram DHRN;
4. Determinar os anticorpos mais prevalentes responsáveis pela DHRN.

A pertinência deste tema prende-se com a importância da solicitação do TAD nos RN que possuem maior tendência para desenvolver DHRN. Ao verificar as prevalências será possível determinar as incompatibilidades mais frequentes que causam DHRN na população em estudo, sendo que esta informação será útil como sensibilização para a importância dos estudos das grávidas e RN, em particular aqueles que sejam considerados grupos de risco. Desta forma, pode ser otimizado o diagnóstico precoce e levada a cabo a adequada monitorização junto aos profissionais envolvidos.

Esta dissertação, redigida segundo as normas de orientação da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL), encontra-se separada por capítulos, correspondendo estes a

diferentes fases do processo de investigação. Neste capítulo “Introdução” encontra-se uma breve apresentação da temática em estudo, bem como a questão de investigação e os objetivos definidos para o estudo. No capítulo “Estado de arte” situa-se o enquadramento teórico na base da investigação. De seguida, no capítulo “Metodologia” está descrita toda a fase metodológica: a definição da duração do estudo, o método de amostragem e os critérios de seleção dos participantes, as variáveis de investigação, a recolha de dados e o seu tratamento e ainda outras considerações. Os resultados obtidos estão apresentados no capítulo “Resultados” e a interpretação dos mesmos é feita no capítulo seguinte “Discussão”. Sendo o último capítulo constituído pelas “Considerações finais” do estudo.

### 2.1. Doença Hemolítica do Recém-Nascido

A DHRN, também conhecida por eritroblastose fetal, é uma anemia hemolítica, causada por incompatibilidade sanguínea materno-fetal, que pode ser decorrente da aloimunização induzida por diversos sistemas sanguíneos<sup>(10,17-19)</sup>.

Mulheres em idade fértil podem ser aloimunizadas por transfusão de sangue, por hemorragia feto-materna durante a gravidez/parto, ou por meio de transfusão intrauterina, sendo que a exposição a eritrócitos fetais ocorre durante a gravidez, principalmente no parto<sup>(20)</sup>.

A aloimunização é o processo através do qual ocorre a produção de anticorpos devido à exposição do indivíduo a antígenos que o mesmo não possui, podendo o mesmo acontecer devido a transfusão. Durante a gravidez, o sistema imunológico materno reconhece os antígenos fetais como “não próprios” e pode produzir anticorpos. Esses anticorpos são responsáveis pela sensibilização dos eritrócitos fetais e, conseqüentemente, induzem a sua destruição. Quando ocorre na gravidez pode provocar a DHRN<sup>(4,10,17-19,21)</sup>.

A ligação entre os antígenos e anticorpos pode ocorrer durante a gravidez ou no parto, tornando possível a ocorrência de complicações graves no RN ou levar mesmo à sua morte. O sistema imunológico materno desenvolve memória imunológica sendo assim provável que nas gravidezes subsequentes ocorra DHRN, caso o bebê tenha grupo sanguíneo diferente da mãe. Este fenômeno também pode ocorrer após um aborto<sup>(4)</sup>.

A imunoglobulina G (IgG) materna é a única responsável pela DHRN, uma vez que a passagem de anticorpos maternos através da placenta depende do componente cristalizável, fragmento da molécula de IgG, que não está presente na imunoglobulina A (IgA) nem na imunoglobulina M (IgM)<sup>(4,18,21-23)</sup>.

A hemorragia fetal é comum quando ocorre a exposição a antígenos ausentes na grávida. Esta pode ocorrer a qualquer momento durante a gravidez estando mais associada a aborto espontâneo, gravidez ectópica, hemorragia vaginal pré-parto, trauma abdominal ou parto (nascido vivo ou nado morto)<sup>(24)</sup>.

A DHRN leva ao aumento dos valores séricos de bilirrubina, provocando icterícia. Em caso mais ligeiros pode apresentar-se anemia leve e aumento da bilirrubina associado à hemólise<sup>(4,19)</sup>.

A DHRN foi responsável por morbidade significativa e mortalidade durante muito tempo até que técnicas preventivas e terapêuticas como fototerapia, transfusão intrauterina, exsanguíneo-transfusão (transfusão permuta) e amniocentese fossem estabelecidas (4). A exsanguíneo-transfusão é recomendada em RN com valores de hemoglobina muito baixos, hiperbilirrubinemia, entre outros. Consiste na “substituição” dos eritrócitos do RN por eritrócitos negativos para o antígeno contra o qual se desenvolveu o anticorpo<sup>(4,20)</sup>.

Os principais sistemas envolvidos são os sistemas ABO e Rh<sup>(4,17,18)</sup>.

Com a introdução da profilaxia com imunoglobulina anti-D o número de casos de DHRN provocados por anticorpos anti-D diminuíram, sendo a incompatibilidade ABO a causa mais comum de DHRN<sup>(21,23,25,26)</sup>.

Quando a doença é causada pela isoimunização ABO, normalmente origina um quadro clínico com sintomas e evolução menos acentuados que a incompatibilidade causada pelo sistema Rh. No entanto, pode haver necessidade de realizar terapêutica com imunoglobulina ou, em casos excepcionais, com exsanguíneo-transfusão, sendo por isso importante o diagnóstico com a pesquisa dos anticorpos anti-eritrocitários na corrente sanguínea fetal<sup>(17)</sup>.

Tabela 1 - Correlação clínica / fisiopatologia na DHRN<sup>(21)</sup>

Clínica	Fisiopatologia
<b>Icterícia</b>	Hiperbilirrubinemia indirecta (possível aumento do componente direto)
<b>Palidez</b>	Anemia hemolítica (destruição dos eritrócitos no sistema reticulo-endotelial) Transfusão <i>in útero</i> : supressão da eritropoiese
<b>Hepatoesplenomegália</b>	Eritropoiese extramedular
<b>Edema generalizado</b>	Insuficiência cardíaca e hepática. Hipoalbuminemia por diminuição da síntese hepática
<b>Reticulocitose</b>	Anemia hemolítica. Não ocorre na isoimunização do sistema Kell.
<b>Neutropenia/Neutrofilia</b>	Desvio da produção em favor da eritropoiese /

	aumento de citocinas
<b>Trombocitopenia</b>	Desvio da produção em favor da eritropoiese
<b>Hipoglicemia</b>	Hiperinsulinismo – liberação de metabolitos pela destruição de eritrócitos
<b>Hidropsia fetal</b>	Hemoglobina <4 d/dL / Hematócrito < 15%

### 2.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico de DHRN fundamenta-se nos seguintes exames<sup>(21)</sup>:

- Tipagem sanguínea do RN – sendo as incompatibilidades mais frequentes:
  - Mãe RhD- e RN RhD+
  - RN do grupo A ou B e mãe grupo O
- TAD positivo
  - Confirma a presença de anticorpos IgG nos eritrócitos do RN. Pode ser fracamente positivo ou negativo na aloimunização ABO, sendo que em caso de suspeita clínica deve realizar-se pesquisa de isoaglutininas (anti-A e anti-B) em meio de liss/coombs.
  - Quando a profilaxia com imunoglobulina anti-D foi administrada durante a gravidez pode verificar-se um TAD positivo em 15% dos casos uma vez que os anticorpos atravessam a placenta, mas, neste caso, não se verifica evidência de hemólise.
- Hemograma do RN com reticulócitos
  - Demonstra a presença de:
    - Anemia hemolítica
    - Macrocitose
    - Reticulocitose (pode atingir os 30%)
    - Microesferocitose na aloimunização ABO
- Bilirrubina no sangue do cordão e do RN

A Tabela 2 refere os critérios sugeridos para diagnóstico da DHRN.

Tabela 2 - Critérios sugeridos para o diagnóstico de DHRN (adaptada)<sup>(8)</sup>

Incompatibilidade de grupo sanguíneo	Mãe com aloimunização eritrocitária conhecida
	RN do grupo sanguíneo A, B ou AB e mãe do grupo O
Parâmetros sugestivos de hemólise	Elevada contagem de reticulócitos ou
	Esferócitos no esfregaço de sangue periférico ou
	Anemia progressiva em hemogramas seriados ou
	Hiperbilirrubinemia e desidrogenase láctea elevada
Presença de um TAD Positivo	

### 2.1.2. Prevenção da DHRN

A prevenção é essencial para diminuir o risco de morte neonatal. A preocupação com a gravidade dos problemas e o risco de mortalidade têm exigido rastreio precoce e estratégias preventivas durante as consultas no período pré-natal. Além disso, procedimentos de sensibilização, incluindo aborto e amniocentese, devem ser seguidos de profilaxia com imunoglobulina anti-D em grávidas RhD negativas<sup>(4)</sup>.

A sensibilização e produção de anticorpos dirigidos contra os eritrócitos do bebé é uma condição que não pode ser revertida. Portanto, a DHRN precisa de ser prevenida quando possível. No início dos anos 60, foi desenvolvida a imunoglobulina anti-D, que é administrada a mães RhD negativas não sensibilizadas no período pré-natal ou pós-natal imediato para remover eritrócitos fetais RhD positivos que possam ter entrado na circulação materna. A imunoglobulina anti-D é administrada por via intramuscular na 28<sup>a</sup> semana de gestação e eventualmente após o parto (até 72h)<sup>(4,6,12,27)</sup>.

A norma da Direção Geral de Saúde 037/2011 define os testes que devem ser realizados às grávidas, nomeadamente a tipagem ABO e Rh e a Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI). Na presença de uma PAI positiva, devem ser realizados testes adicionais para determinar a especificidade e o significado clínico do anticorpo. A tipagem nos sistemas ABO e Rh deve ser realizada no 1<sup>o</sup> trimestre da gravidez, bem como a PAI, mesmo nas grávidas Rh positivas. Todas as grávidas, RhD negativas, devem repetir a tipagem ABO e Rh e a PAI entre as 24-28 semanas de gestação<sup>(12,28)</sup>.

As grávidas RhD negativas elegíveis para a profilaxia com imunoglobulina anti-D, devem ser estudadas antes da realização da mesma. Quando o estudo é realizado após a administração da

imunoglobulina anti-D, pode resultar na deteção de anti-D passivo, podendo o mesmo ser confundido com um anti-D imunológico<sup>(12)</sup>. As variantes de RhD do tipo 1, 2 ou 3 são tratadas como Rh positivo e não requerem administração de imunoglobulina anti-D<sup>(12)</sup>.

De modo a evitar a aloimunização em mulheres em idade fértil, é importante reduzir a exposição a antigénios eritrocitários ausentes. Para tal, na prática transfusional devem utilizar-se concentrados eritrocitários e produtos plaquetários RhD negativos para mulheres RhD negativas. Também devem ser utilizados concentrados eritrocitários sem os antigénios dos grupos Rh e Kell em mulheres com a ausência dos mesmos<sup>(20)</sup>.

## 2.2. Teste de antiglobulina humana

O teste de antiglobulina humana tornou-se uma importante ferramenta para a pesquisa de antigénios ou anticorpos indetetáveis por outras técnicas. Quando o objetivo é detetar anticorpos ligados ao eritrócito *in vivo*, designa-se de TAD. Quando se utiliza para detetar a reação de anticorpos com os antigénios à superfície dos eritrócitos *in vitro*, com um tempo de incubação definido, designa-se TAI<sup>(27)</sup>.

O soro de antiglobulina humana é produzido a partir da hiperimunização animal com imunoglobulina ou complemento, com o intuito de produzir altos títulos de anticorpos IgG com alta avidéz. A antiglobulina humana poliespecífica contém anticorpos para a imunoglobulina humana, a maioria IgG, e para os componentes do Complemento C3, C3b e C3d<sup>(27)</sup>.

A realização inicial do TAD com reagente poliespecífico permite uma triagem para detetar a presença de qualquer imunoglobulina e/ou complemento ligado *in vivo* aos eritrócitos. A posterior utilização de reagentes monoespecíficos permite distinguir especificamente o que está ligado à superfície dos eritrócitos (classe de imunoglobulina e/ou fracção de complemento)<sup>(2,8,10,23)</sup>.

No TAI a aglutinação ocorre quando imunoglobulinas ou fracções do complemento são fixados, *in vitro*, na superfície dos eritrócitos indicando um teste positivo. Este é utilizado no estudo pré-natal das grávidas para detetar a presença de anticorpos irregulares<sup>(4,8)</sup>.

O soro do paciente é incubado com eritrócitos com perfil antigénico conhecido. Durante esta fase, ocorre a eventual sensibilização dos eritrócitos teste com os anticorpos do paciente. Posteriormente, é adicionado o soro de Coombs, que irá permitir revelar a ligação antigénio-

anticorpo, caso a mesma tenha ocorrido. Se se verificar a ligação, ocorre aglutinação visível e o resultado é positivo<sup>(4,8)</sup>.

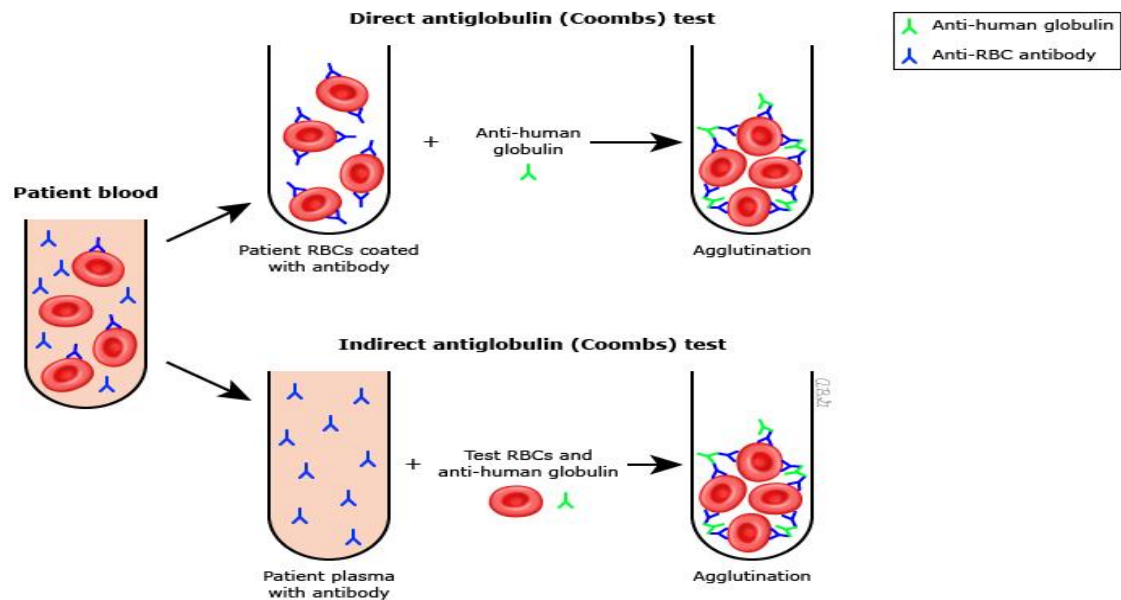


Figura 1 - Teste de antiglobulina humana direto e indireto

(Fonte: <https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=HEME%2F100639> – 20/10/2022)

A pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) é realizada por TAI. Este teste pretende determinar a existência de anticorpos significativos para antígenos de grupos sanguíneos. É utilizado um painel de eritrócitos, geralmente com 2, 3 ou 4 células, com um perfil antigénico conhecido permitindo assim verificar a presença de anticorpos no soro<sup>(12,20)</sup>. A PAI é, assim, um teste obrigatório no estudo da grávida, uma vez que permite identificar a presença de possíveis anticorpos que possam provocar a DHRN<sup>(17)</sup>.

Na presença de uma PAI positiva devem ser realizados testes adicionais para determinar a especificidade, nomeadamente a identificação de anticorpos irregulares (IAI) e para determinar a concentração, através da titulação, permitindo assim perceber a probabilidade de desenvolvimento de DHRN<sup>(12,20)</sup>.

Na IAI são utilizados painéis que podem ser constituídos por 8 a 14 células com composição antigénica conhecida para os principais grupos sanguíneos, sendo as mesmas do grupo O, permitindo assim que o plasma de qualquer grupo ABO seja testado. As células são seleccionadas de modo que existam reações positivas e negativas para os vários antígenos. O

painel deve assim ser constituído por diversos fenótipos, sendo que devem ser garantidas as especificidades únicas dos anticorpos permitindo assim a sua identificação<sup>(29)</sup>.

No caso de se verificar um aloanticorpo reativo a 37°C (ou presumivelmente da classe IgG), é importante determinar o risco de DHRN. O sistema Lewis é constituído por dois principais antigénios, Lea e Leb, sendo que os anticorpos deste sistema são predominantemente da classe IgM<sup>(1)</sup>. Este sistema não se encontra associado ao desenvolvimento de DHRN<sup>(1)</sup>. Quando se identifica um aloanticorpo clinicamente significativo é particularmente importante o acompanhamento da grávida<sup>(20)</sup>.

Para a realização dos testes referidos anteriormente podem ser usadas várias técnicas: Tubo, considerado a técnica de referência, microaglutinação em fase sólida ou tecnologia de coluna de gel. A tecnologia de gel é mais utilizada na prática dos serviços de sangue, do que a técnica em tubo, uma vez que permite a automatização, um volume menor de amostra, uma interpretação mais objetiva e a reação é estável até 24h para discussão de resultados, quando necessário. Apresenta ainda uma sensibilidade de 98%, maior quando comparada à técnica em tubo que apresenta apenas 92%<sup>(1,20)</sup>.

A titulação de anticorpos é utilizada para avaliar a concentração de anticorpos clinicamente significativos. Diluições seriadas de plasma são testadas por TAI utilizando um reagente com eritrócitos conhecidos, preferencialmente, com expressão heterozigótica do(s) antígeno(s) correspondente(s). A escolha das células para a realização da titulação é importante uma vez que no caso de se verificar a presença de mais do que um anticorpo é necessário garantir que apenas se está a avaliar a especificidade de cada anticorpo isoladamente. Caso já tenha sido realizada uma titulação numa amostra, é importante utilizar a mesma em paralelo para verificar se a mudança no título não é devido à variabilidade no método<sup>(12)</sup>.

A gravidade da doença pode ser medida de acordo com o título de anticorpos, sendo títulos compreendidos entre 16 e 32 geralmente considerados significativos para a maioria dos anticorpos<sup>(20)</sup>. Existem exceções como o anticorpo anti-Kell em que títulos de 8 já são considerados significativos<sup>(20,30)</sup>. Quando se verifica um título inferior a 16, a grávida repete a titulação uma vez por trimestre e, quando igual ou superior a 16, a repetição é realizada a cada quatro semanas<sup>(21)</sup>.

O histórico clínico da grávida e o título são importantes para distinguir a imunoglobulina anti-D administrada do anti-D materno produzido após a exposição aos eritrócitos RhD do feto/RN. Títulos de anticorpo anti-D inferiores ou iguais a 4 estão associados à

imunoglobulina anti-D, enquanto um título superior a 4 está mais provavelmente associado a imunização<sup>(31)</sup>.

Após a identificação de anticorpos, o processo deve ser repetido em amostras colhidas durante a gravidez com o objetivo de identificar anticorpos clinicamente significativos, uma vez que as grávidas que desenvolveram inicialmente um anticorpo apresentam maior risco de desenvolver anticorpos adicionais. Assim, é possível garantir a monitorização de anticorpos que possam ser responsáveis pelo desenvolvimento de DHRN. A frequência de testes repetidos para pesquisa e identificação de anticorpos será determinada pela especificidade e concentração do anticorpo<sup>(12)</sup>.

Na presença de uma PAI negativa, no plasma materno, e de TAD positivo no RN deve-se considerar a possibilidade de existência de antigénios de baixa frequência que possam não ser detetados pelos painéis utilizados no estudo do plasma materno<sup>(10)</sup>.

O sangue do cordão ou a amostra de sangue periférico do RN, é testado com IgG monoespecífica<sup>(27)</sup>, uma vez que apenas os anticorpos IgG maternos conseguem atravessar a placenta e causar DHRN<sup>(9,18)</sup>. Em RN de mães que possuam PAI positiva, os eritrócitos devem ser estudados para o antigénio correspondente sempre que possível<sup>(12)</sup>.

A transferência placentária de anticorpos maternos para a corrente circulatória do feto é um evento essencialmente fisiológico. Como o sistema imunológico do RN está funcionalmente imaturo, a transferência de anticorpos da mãe serve para a sua proteção contra possíveis infeções durante os primeiros meses de vida. Os anticorpos IgG atravessam a barreira placentária, o mesmo não ocorrendo com os anticorpos IgM e IgA<sup>(32)</sup>.

TAD de amostras de RN com DHRN por incompatibilidade ABO / Rh costumam apresentar-se positivos, pelo que métodos de eluição de anticorpos são normalmente utilizados para a confirmação da especificidade do anticorpo<sup>(32)</sup>.

A eluição é responsável por dissociar os anticorpos dos eritrócitos sensibilizados. A técnica tem como objetivo identificar e confirmar a especificidade do anticorpo ligado aos eritrócitos<sup>(1,12)</sup>.

Em suma, a deteção de anticorpos é feita por métodos como:

- TAD - para pesquisa de anticorpos fixados aos eritrócitos;
- PAI/IAI - para pesquisa de anticorpos no plasma materno e identificação dos mesmos;

- Eluição<sup>(17)</sup>.

O TAD deve ser requisitado em RN que apresentem anemia, hiperbilirubinemia, contagem de reticulócitos aumentados e desidrogenase láctea aumentada<sup>(10,33)</sup>. Este teste tem ainda indicação em situações específicas, tais como na presença de mães do grupo O, estudo imuno-hematológico materno com PAI positiva para anticorpos responsáveis pela DHRN, gestações anteriores com presença de DHRN e em casos de estudo pré-natal inadequado ou inexistente<sup>(10)</sup>.

A presença de um TAD positivo é um forte indicador de hemólise na incompatibilidade ABO, incompatibilidade RhD e na presença de anticorpos contra outros grupos sanguíneos no RN<sup>(2)</sup>.

O resultado do TAD depende da quantidade de anticorpos ligados às células e da técnica utilizada para a realização do mesmo. O método em tubo não permite a detecção de quantidades menores de anticorpos ao contrário de outros métodos com maior sensibilidade<sup>(34)</sup>.

A suspeita de DHRN devido a incompatibilidade Rh, a outros aloanticorpos ou devido a incompatibilidade ABO são razões para solicitar o TAD ao RN<sup>(33)</sup>.

A imunização RhD durante a gravidez é menos comum quando se verifica incompatibilidade ABO entre os progenitores. É estimado que a incompatibilidade AO, materno-fetal, confere 90% de proteção e a incompatibilidade BO confere 55% de proteção contra a imunização RhD<sup>(34)</sup>.

### **2.3. Incompatibilidade ABO**

A DHRN por incompatibilidade ABO é a consequência hemolítica mais comum, ocorrendo entre 15% a 25% das gestações sendo que apenas 1% desenvolve um TAD positivo<sup>(4,8,10,35,36)</sup>. A incompatibilidade materno/fetal<sup>(37)</sup> no sistema ABO pode ocorrer logo na primeira gravidez<sup>(18,21)</sup>. Quase exclusiva em RN do grupo sanguíneo A ou B nascidos de mães do grupo O, uma vez que o anticorpo anti-A IgG ou anticorpo anti-B IgG ocorre mais comumente no grupo O do que no grupo A ou B<sup>(10,18,20,23,24,34,36,38)</sup>. Neste sentido é importante que as grávidas do grupo O sejam estudadas e identificado o grupo do RN, após o nascimento<sup>(4,23)</sup>.

A mãe que possui anticorpos anti-A e anti-B da classe IgM, quando entra em contato com os eritrócitos do bebê, desencadeia uma resposta imune com consequente produção de anticorpos da classe IgG. Esta classe de anticorpos é assim capaz de atravessar a placenta e provocar a hemólise fetal desde a primeira gravidez<sup>(17)</sup>.

São raros os casos graves de DHRN por incompatibilidade ABO, sendo a mesma caracterizada por destruição ligeira de eritrócitos, manifestando-se por icterícia, assim como numa diminuição ligeira do valor de hemoglobina<sup>(18,39)</sup>. É clinicamente menos grave, que a incompatibilidade RhD, uma vez que os antígenos ABO são apenas fracamente expressos no desenvolvimento fetal e também devido à presença de antígenos ABO nos órgãos e secreções capazes de neutralizar os anticorpos maternos<sup>(4,10)</sup>.

## 2.4. Incompatibilidade Rh

A maioria dos casos por incompatibilidade Rh são causados pelo anticorpo anti-D, seguido do anticorpo anti-c e do anticorpo anti-E<sup>(4,10,12,24,33)</sup>.

A incompatibilidade RhD é a mais frequente no desenvolvimento de DHRN por incompatibilidade Rh, no entanto os antígenos E e C também podem estar associados ao desenvolvimento da mesma<sup>(18)</sup>.

A sensibilização materna, quando RhD negativo, ocorre pela exposição prévia ao antígeno RhD positivo, quer por transfusão de concentrados eritrocitários Rh positivos ou por exposição, durante uma gravidez prévia, a um bebé com eritrócitos Rh positivo<sup>(18)</sup>. Numa segunda gravidez, caso o bebé seja RhD positivo, os anticorpos anti-D (maioria de classe IgG) atravessarão a barreira placentária e darão origem à DHRN<sup>(4,17,21)</sup>. Consequentemente, 3% a 6% das amostras de RN apresentam um TAD positivo<sup>(12)</sup>.

A introdução de profilaxia pré-natal com imunoglobulina anti-D reduziu a sensibilização em grávidas RhD negativas<sup>(18,35,40)</sup>.

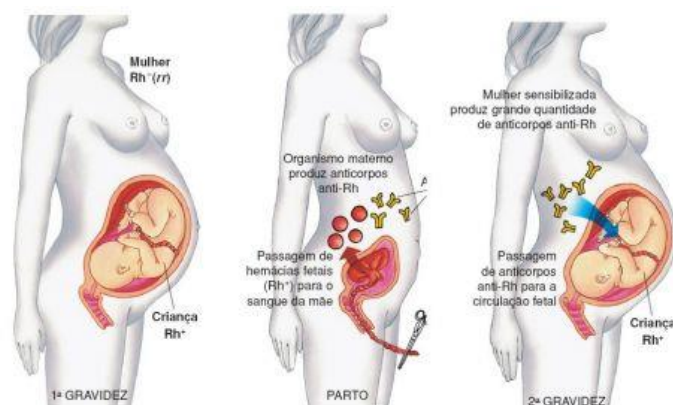


Figura 2 - Incompatibilidade RhD materno-fetal

(Fonte: <https://www.fetalmed.net/eritroblastose-fetal-a-doenca-da-incompatibilidade-sanguinea-entre-mae-e-feto/> -

01/11/2022)

## 2.5. Incompatibilidade por outros alo-anticorpos

A *International Society of Blood Transfusion* reconhece um total de 33 sistemas sanguíneos que incluem mais de 300 antígenos. Outros sistemas, para além dos já referidos anteriormente, podem estar associados à DHRN, nomeadamente o Duffy, Kidd e MNS e P<sup>(10,18,20)</sup>.

Os anticorpos podem desenvolver-se como resposta à exposição aos antígenos, quer por transfusão ou gravidez anterior, ou por exposição a bactérias ou vírus que expressem esse antígeno<sup>(18)</sup>.

O anticorpo anti-K é o mais imunogénico do sistema sanguíneo Kell e foi descoberto pela primeira vez no plasma de uma grávida chamada Kell, sendo o mesmo responsável pelo desenvolvimento de DHRN no bebé. É o anticorpo mais comum após os do sistema ABO e Rh e o seu desenvolvimento pode ser provocado por uma gravidez anterior ou por transfusão sanguínea quando a grávida não apresenta o respetivo antígeno<sup>(1,24,26)</sup>. O anticorpo anti-K provoca anemia precoce e mais grave que muitos dos outros anticorpos, sendo que a DHRN provocada por este pode ser bastante severa, devendo-se este fato à capacidade do anticorpo anti-K de destruir os precursores eritrocitários e os eritrócitos em maturação na medula óssea, assim como os eritrócitos fetais em circulação<sup>(18,21,24)</sup>.

Quando detetados anticorpos anti-K no plasma materno, deve proceder-se à titulação do mesmo uma vez que títulos superiores a 32 podem causar DHRN grave<sup>(1,12)</sup>.

Outros anticorpos também podem estar associados à DHRN. Anticorpos com especificidade menos comuns podem ser mais prevalentes de acordo com a etnia, como por exemplo o anticorpo anti-M na população japonesa, que causa uma forma de DHRN retardada, incluindo supressão da eritropoiese<sup>(12)</sup>.

O sistema MNS é constituído por os antígenos M, N, S, s e U, entre outros. A DHRN leve a grave pode ser associada a anticorpos anti-S, anti-s e anti-U. O anticorpo anti-M raramente é responsável pela doença, pois os anticorpos são tipicamente da classe IgM, no entanto na presença de um anticorpo anti-M da classe IgG de alto título a 37°C pode provocar DHRN grave<sup>(24)</sup>.

Os antígenos P1 e P2 pertencem ao Sistema P e encontram-se presente em 79% dos caucasianos. O antígeno P1 provoca frequentemente anticorpos do tipo IgM em mulheres que expressam P2, sendo que o mesmo não se encontra associado ao desenvolvimento de DHRN. No entanto mulheres com o fenótipo "p" podem produzir o anticorpo anti-P1+P+P(k), associado a DHRN grave e perda recorrente de gravidez<sup>(24)</sup>.

O sistema sanguíneo Duffy é constituído por cinco antígenos dos quais os Fya e Fyb são os mais relevantes. Os anticorpos do sistema Duffy são principalmente do tipo IgG, sendo que geralmente não se ligam ao complemento. Não ocorrem naturalmente e são adquiridos por exposição a transfusão de sangue, gravidez e transplante. O anticorpo anti-Fya é o mais comum. Os anticorpos contra os antígenos do grupo sanguíneo Duffy estão associados a DHRN<sup>(1,41)</sup>.

O sistema sanguíneo Kidd foi descoberto em 1951 e é composto por 3 antígenos: Jka, Jkb e Jk3. Os anticorpos do sistema Kidd são maioritariamente da classe IgG sendo que raramente provocam DHRN severa. A transfusão intra-uterina pode ser necessária em casos graves, embora tal situação seja extremamente rara em casos devido a anticorpos do sistema Kidd<sup>(1,42)</sup>.

Dos RN em que se verifica incompatibilidade materno/fetal apenas 33% apresentam TAD positivo, sendo que poucos desenvolveram DHRN<sup>(33)</sup>.

Tabela 3 - Doença hemolítica por incompatibilidade RhD vs doença hemolítica por incompatibilidade ABO<sup>(21)</sup>

	<b>Doença hemolítica Rh</b>	<b>Doença hemolítica ABO</b>
<b>Apresentação Clínica</b>		
1º Filho	2 a 5 %	50%
Gravidezes posteriores	Mais grave	Sem aumento da gravidade
Icterícia	Moderada a grave	Variável
Hidrópsia/nado-morto	Mais frequente	Rara
Hepatoesplenomegalia	Pode ser marcada	Mínima
<b>Avaliação Laboratorial</b>		
Mãe	RhD -	O
RN	RhD +	A ou B
TAD	Positivo	Fracamente positivo
TAI	Positivo	Geralmente positivo
Anemia grave	Frequente	Rara
Anemia tardia	Frequente	Rara
Morfologia eritrocitária	Macrocitose	Esferocitose
Hiperbilirrubinemia	Marcada	Variável

## 2.6. Frequência de anticorpos ABO e Rh maternos em RN

A frequência de anticorpos ABO e Rh maternos em RN tem vindo a ser estudada nos últimos anos com o objetivo de compreender melhor as incompatibilidades materno-fetais e a caracterização imuno-hematológica das populações associadas às mesmas.

O estudo realizado por Reche et Júnior<sup>(17)</sup> investigou a frequência dos anticorpos ABO e Rh maternos em 149 RN com TAD positivo. Desses 149 RN, 7 possuíam o anticorpo anti-D, 78 a presença de anticorpo anti-A, 21 a presença de anticorpo anti-B e 13 a associação dos anticorpos Anti-A + Anti-B. Os restantes RN apresentaram outros anticorpos ou a associação entre vários anticorpos. Verificou-se o grupo sanguíneo mais frequente foi o A Rh positivo, contando com um total de 90 RN. A incompatibilidade materno-fetal mais frequente foi a incompatibilidade ABO, com um total de 99 casos, sendo 78 foram associados a incompatibilidade AO e 21 a incompatibilidade BO).

No estudo realizado por Zonneveld et al<sup>(43)</sup> verificou-se que 5,5% dos RN com mães RhD negativas tinham um TAD positivo, sendo este indicativo da presença de anticorpos maternos contra os antígenos fetais. A todos os RN realizou-se o TAD e foram comparados os resultados. Em 232 RN, 19 (8,2%) tiveram um TAD positivo, sendo que 11 dos RN apresentaram anticorpo anti-D. A prevalência de DHRN, com necessidade de tratamento, foi de 2,2% de todos os RN.

O estudo retrospectivo realizado por Shash et Alkhater<sup>(23)</sup> contou com um total de 65 RN que apresentaram TAD positivo. O grupo sanguíneo materno mais comum foi o grupo O, com um total de 59 registros. Verificaram-se 55 casos de incompatibilidade ABO (22 por incompatibilidade AO e 29 casos associados a incompatibilidade BO), sendo que o restante número de incompatibilidades ABO está associado a outras incompatibilidades materno-fetais.

Um estudo observacional prospectivo realizado por Talwar et al<sup>(36)</sup> com o objetivo de determinar a gravidade e o risco de desenvolver DHRN por incompatibilidade ABO em RN dos grupos A e B nascidos de mães não aloimunizadas do grupo O, contou com 260 RN. Verificou-se a presença de 84 RN do grupo O, 77 do grupo A e 99 do grupo B. Dos 176 RN contemplados no estudo, 15 (8,5%) apresentaram um TAD positivo.

Um estudo realizado por Heydarian et al<sup>(44)</sup> verificou a presença de um total de 355 RN com incompatibilidade ABO em relação à mãe. Desses 355 RN, 98 desenvolveram DHRN e 257 RN não desenvolveram DHRN. Dos 98 que desenvolveram DHRN, 18,2% (+/-18) apresentaram um TAD positivo.

Um estudo retrospectivo realizado por Valsami et al<sup>(9)</sup> teve como objetivo verificar, num grupo de RN, a incidência de TAD positivo bem como identificar a causa da positividade e compreender a associação com a hiperbilirrubinemia, necessidade de fototerapia e transfusão nos RN. Verificou-se um total de 70 RN com TAD positivo. Sendo que a incompatibilidade materno-fetal mais frequente foi a incompatibilidade ABO, contando com 64 casos (50 por incompatibilidade AO, 13 por incompatibilidade BO e 1 por incompatibilidade BA).

Um estudo prospectivo realizado por Bakkeheim et al<sup>(7)</sup> contou com um total de 253 RN de mães do grupo O. Verificou-se que 155 RN eram do grupo O, 75 do grupo A e 23 do grupo B.

O TAD foi realizado quando na presença de RN do grupo A ou B, verificando-se um resultado do TAD positivo em 39 RN do grupo A e em 23 RN do grupo B.

O estudo realizado por Bhat et Kumar<sup>(38)</sup> teve como objetivo avaliar a morbidade associada à incompatibilidade ABO. DRHN por incompatibilidade ABO foi definida em situações que se verificou num RN com grupo sanguíneo A ou B, nascido de uma mãe com grupo sanguíneo O e com grupo RhD igual, a presença de TAD positivo e/ou evidência laboratorial de hemólise. Cento e cinquenta e um RN apresentavam incompatibilidade ABO com as mães, sendo que foi verificada Incompatibilidade AO em 76 RN e incompatibilidade BO em 75 RN. Foram considerados 25 RN (16,6%) com DHRN por incompatibilidade ABO, sendo que 16 casos foram por incompatibilidade AO, 3 com TAD positivo e 9 casos por incompatibilidade BO.

## 3. Metodologia

---

### 3.1. Tipo de estudo

Esta investigação original foi realizada sob a forma de estudo observacional analítico transversal<sup>(45)</sup> numa população de RN com base no seu estudo imuno-hematológico, mais especificamente a presença de TAD positivo.

### 3.2. Local de estudo

O local de realização do estudo foi o Serviço de Sangue e Medicina Transfusional (SSMT) do Hospital Fernando da Fonseca (HFF). O estudo compreendeu o período entre 2017 e 2021 (5 anos).

### 3.3. População alvo e estratégia de amostragem

A população alvo do estudo foi composta por RN com TAD positivo, contando com um total de 133 RN. De acordo com a Organização Mundial de Saúde é considerado RN uma criança com menos de 28 dias de vida<sup>(46)</sup>. A estratégia de amostragem utilizada neste estudo foi uma estratégia não probabilística ou de conveniência, não existindo igual probabilidade de todos os RN integrarem parte da amostra, sendo a mesma constituída por todos os RN estudados pelo SSMT do HFF que apresentaram TAD positivo no período compreendido entre 2017 e 2021.

### 3.4. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: Todos os RN que apresentaram TAD positivo, RN com idade inferior a 28 dias, Análise de dados referente a 5 anos (2017-2021);

Critérios de exclusão: RN com TAD negativo, RN com idade igual ou superior a 28 dias.

### 3.5. Procedimentos

Análise exploratória de dados recorrendo às estatísticas adequadas de modo a conseguir calcular prevalências, sendo que a mesma é definida como o número de casos existentes com uma doença sobre o número de pessoas numa população num tempo específico<sup>(47)</sup>. Neste estudo a prevalência foi calculada através da razão entre o número de RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN e o número total de RN com TAD positivo.

Para os vários casos de “motivo da positividade do TAD” a prevalência foi calculada através da razão entre o número de casos por respetiva incompatibilidade que desenvolveram DHRN sobre o número total de RN com TAD positivo por a respetiva incompatibilidade, de modo a compreender o peso da incompatibilidade ABO e RhD na população. De modo a compreender os anticorpos mais prevalentes associados à DHRN, a prevalência foi calculada através da divisão entre o número de vezes que se verifica determinado anticorpo associado à DHRN e o número total de vezes que se verifica o respetivo anticorpo na população.

### **3.6. Instrumentos de recolha / Colheita de dados**

Para recolha de dados utilizou-se o sistema informático “Aplicação de um Sistema de Informação a Serviços de Sangue” (ASIS®), com objetivo de verificar todos os RN com TAD positivo no período definido e a informação do motivo que levou à positividade do mesmo. Foram assim obtidas duas tabelas com todos os pedidos realizados durante o período em estudo considerado, uma vez que existem dois campos no ASIS onde é possível inserir o resultado do TAD. Procedeu-se assim à uniformização das colunas de ambas as folhas de cálculo em Excel®, permitindo assim a posterior junção dos dados numa só folha. Com base na data de nascimento e data do estudo imuno-hematológico foi assim criada uma coluna que permitiu verificar os dias de vida do RN, garantindo assim a população com interesse ao estudo. Foi aplicado um filtro à coluna relativa ao resultado do TAD, permitindo apenas selecionar os que apresentavam resultado positivo. De modo a verificar a presença de duplicados foi aplicado um filtro ao número de processo, por ordem crescente e uma formatação condicional onde fosse possível assinalar os duplicados com cor, permitindo assim que os dados de ambas as tabelas para o mesmo RN ficassem juntos, não perdendo informação.

Para verificar a presença ou ausência de DHRN utilizou-se o “Soarian Clinicals®”, sistema utilizado pelo HFF com acesso ao processo clínico do doente. Para este efeito, foi criada uma coluna onde constasse o resultado da presença ou ausência de DHRN. Foi considerada a presença de DHRN sempre que existisse menção da mesma no campo diagnóstico do Soarian Clinicals®.

Foi criada uma coluna de ordem no Excel®, permitindo assim associar cada RN a um número e eliminadas as colunas com dados identificativos, garantindo assim a confidencialidade e proteção de dados. Sendo assim a folha de cálculo constituída pelos campos: “número de ordem”, “grupo ABO e RhD da mãe”, “grupo ABO e RhD do RN”, “anticorpo responsável

pela positividade do TAD”, “tipo de incompatibilidade materno-fetal”, “tipo de incompatibilidade ABO” e “presença de DHRN”, permitindo assim a comparação entre as variáveis em estudo.

Posteriormente os dados de cada coluna foram convertidos em números e foram transferidos para o software estatístico IBM SPSS 26®<sup>(48)</sup>, onde se procedeu ao tratamento dos mesmos. Os gráficos e tabelas foram realizados através do Excel®.

### **3.7. Variáveis**

A variável dependente neste estudo foi a presença ou ausência de DHRN uma vez que esta é definida em função dos RN com TAD positivo.

As variáveis independentes foram “grupos ABO e RhD dos RN e das mães”, “tipo de incompatibilidade verificada entre a mãe e o RN (ABO, RhD ou Outros aloanticorpos), “tipo de incompatibilidade ABO verificado entre mãe e RN” (AO ou BO) (grupo do RN / grupo da mãe), “Anticorpos associados à incompatibilidade” (A, B ou D).

### **3.8. Tratamento e análise estatística dos dados**

Tendo em consideração a tipologia das variáveis em análise (qualitativas nominais), recorreu-se à análise estatística descritiva.

A análise estatística foi realizada utilizando o software estatístico IBM SPSS 26®<sup>(48)</sup>. Foram calculadas estatísticas descritivas para todas as variáveis e foram utilizadas frequências absolutas e relativas, sendo que para estabelecer a relação/associação entre as variáveis dependentes e independentes foram utilizadas tabelas de dupla entrada.

Também foram utilizadas representações gráficas em barra e circular e medidas de localização ou tendência central (moda) e cálculos de prevalências<sup>(47,49)</sup>.

### **3.9. Considerações éticas e legais**

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos nacionais e internacionais, nomeadamente a “Declaração de Genebra” (2002), a “Declaração de Helsínquia” e emendas (2008) e a “Convenção de Oviedo” (1997). O estudo obteve parecer positivo por parte da Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (Anexo I) e pela Comissão de Ética do Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, EPE (Anexo II), local onde foram recolhidos os dados para elaboração do trabalho. Para todos os dados necessários

recolhidos para a elaboração deste trabalho, foi garantido a confidencialidade e a proteção de dados.

### 4.1. Caracterização imuno-hematológica dos RN e das mães participantes no estudo

Da análise do estudo imuno-hematológico dos RN, durante o período compreendido entre os anos de 2017 e 2021, verificou-se um total de 133 RN com TAD positivo, sendo que dentro do grupo ABO e RhD a moda foi o A RhD+, com um total de 62 RN. Seguido de 46 RN do grupo B RhD+, 13 do grupo O RhD+ e 8 A RhD-. Relativamente aos grupos B RhD- e AB RhD+ verificaram-se 2 RN para cada um dos grupos (Figura 3).

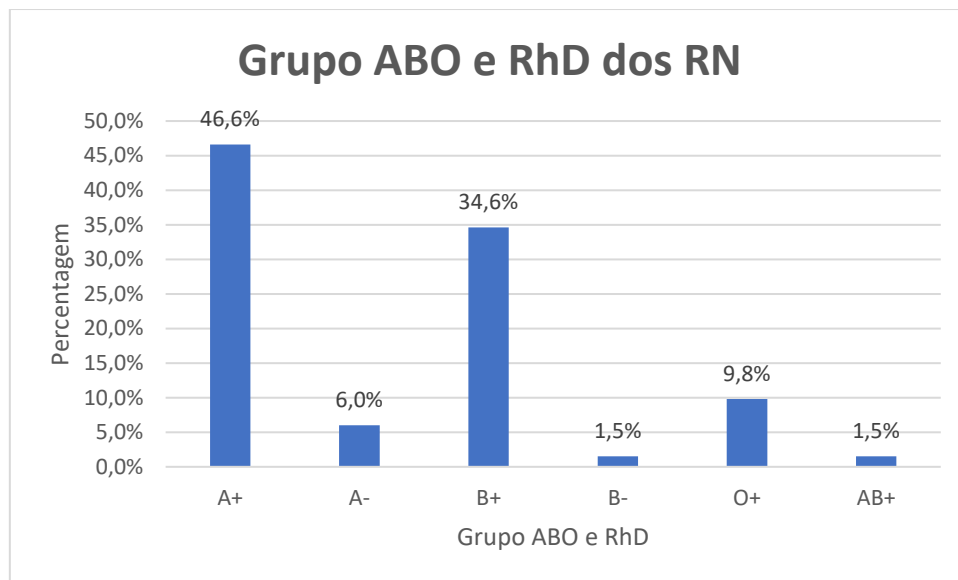


Figura 3 - Distribuição do Grupo ABO e RhD dos RN

Relativamente aos grupos ABO e RhD das mães, dos 133 RN, verificou-se que o grupo ABO e RhD mais frequente foi o O RhD+, contando um total de 83 e o segundo mais frequente foi o O RhD- com um total de 37. Contou-se ainda com 9 mães do grupo A-, 3 do grupo B RhD- e 1 do grupo AB RhD- (Figura 4).

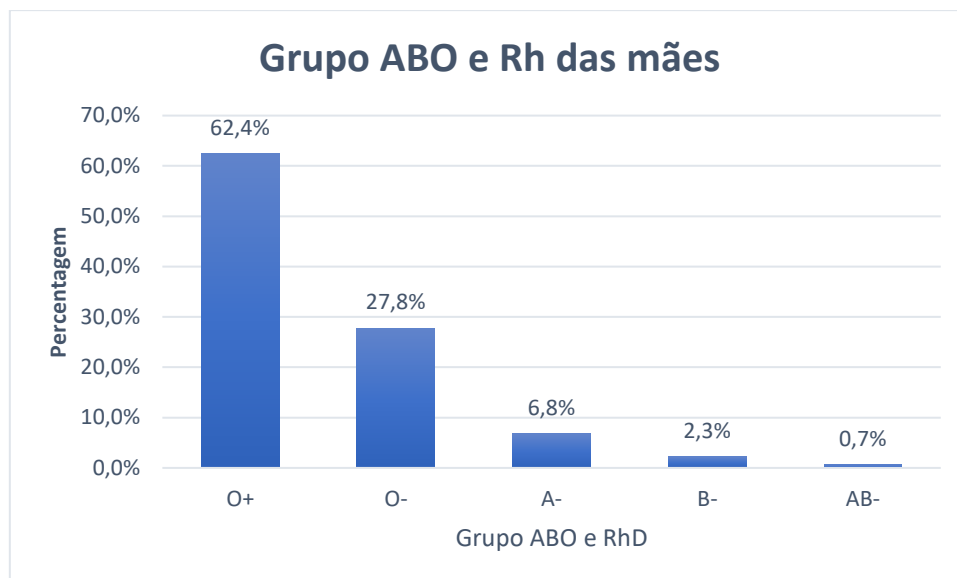


Figura 4 - Distribuição do Grupo ABO e RhD das mães

Na tabela 4, onde consta a relação dos grupos ABO e RhD dos RN e das mães, verificou-se que a associação mais frequente foi a combinação B RhD+/O RhD+, com um total de 40 casos, seguida da combinação A RhD+/O RhD+, contando com um total de 39 casos. Observou-se ainda a existência de 18 casos associados a A RhD+/ O RhD-.

Tabela 4 - Relação dos grupos ABO e RhD entre os RN e as mães

		Grupo ABO e RhD da mãe					Total
		A-	B-	O+	O-	AB-	
Grupo ABO e RhD do RN	A+	5	0	39	18	0	62
	A-	0	0	2	6	0	8
	B+	0	0	40	5	1	46
	B-	0	0	2	0	0	2
	O+	2	3	0	8	0	13
	AB+	2	0	0	0	0	2
Total		9	3	83	37	1	133

Relativamente aos anticorpos presentes nos 133 RN com TAD positivo verificou-se a presença de anticorpo anti-A em 61 RN, seguido de 44 casos de anticorpo anti-B, 22 de anticorpo anti-D, 4 de anticorpo anti-A + D e 2 de anticorpo anti-B + D (Figura 5).

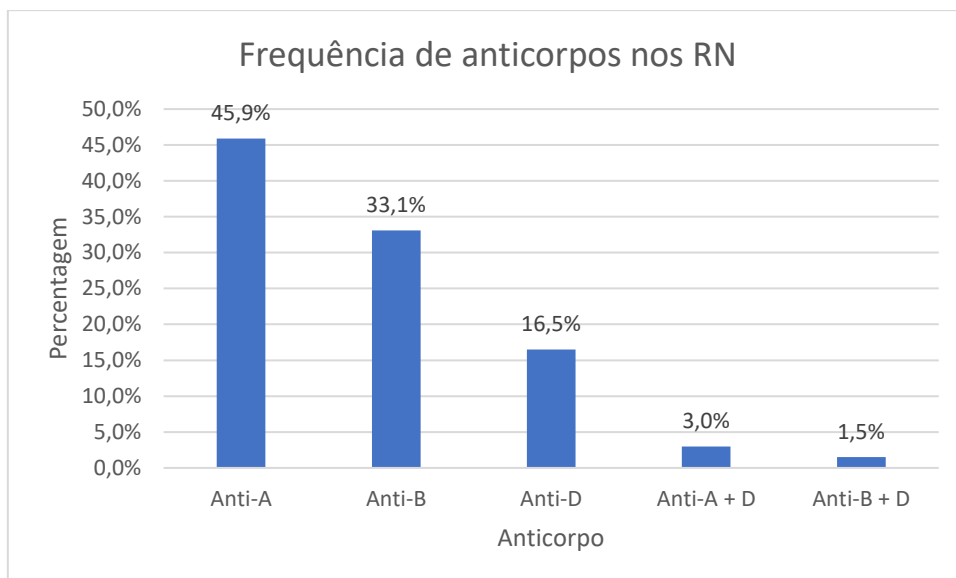


Figura 5 - Frequência de anticorpos nos RN

#### 4.2. Caracterização das incompatibilidades materno-fetais

A figura 6 permite verificar que a incompatibilidade materno-fetal mais frequente foi a ABO, com um total de 105 casos. Verificaram-se 22 casos por incompatibilidade RhD e ainda 6 casos em que se verificou a presença de incompatibilidade ABO e RhD.

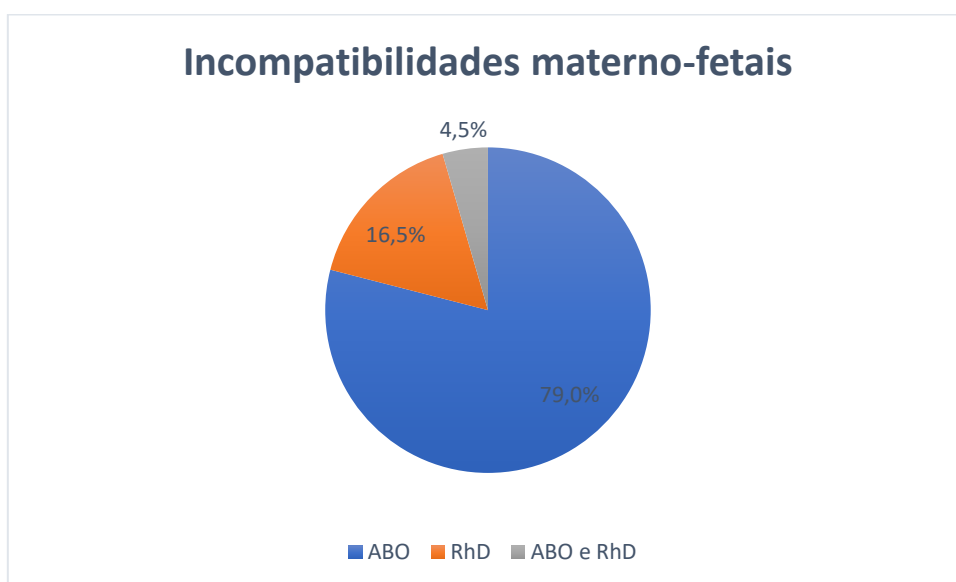


Figura 6 - Incompatibilidades materno-fetais

Dos 105 casos de incompatibilidade ABO verificou-se que 61 foram devido a incompatibilidade AO e 44 devido a incompatibilidade BO (Figura 7).



Figura 7 - Incompatibilidades ABO

### 4.3. Caracterização dos RN que desenvolveram DHRN

#### 4.3.1 Prevalência de RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN

Do total de 133 RN com TAD positivo verificou-se que 86 apresentaram DHRN. Na figura 8 pode-se verificar um total de 64,7% de RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN no HFF durante o período de tempo entre 2017 e 2021, enquanto resposta ao objetivo geral do trabalho.

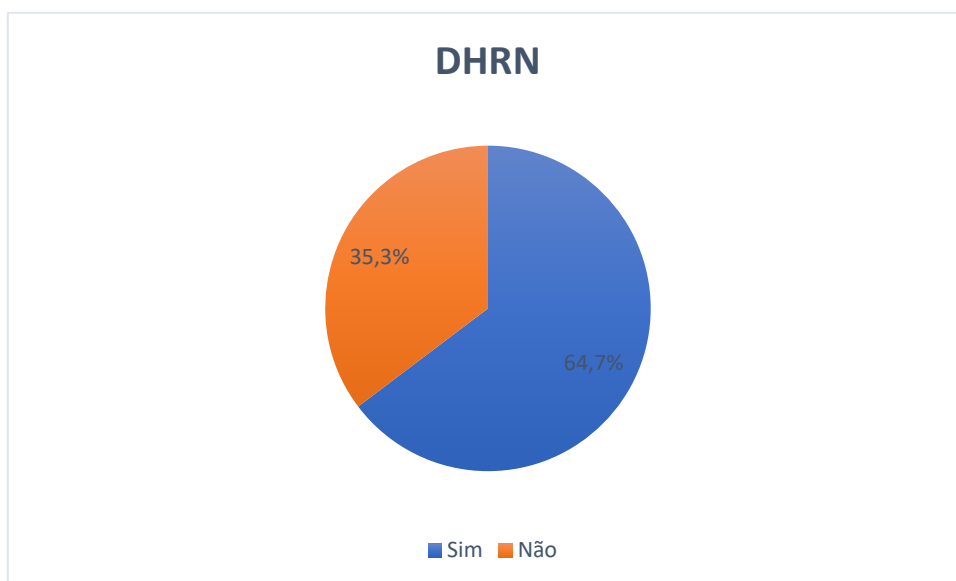


Figura 8 - Distribuição da população associada à DHRN

Dos 86 RN que apresentaram DHRN, pode-se verificar na figura 9, que 80 casos foram associados a incompatibilidade ABO, 5 a incompatibilidade RhD e 1 por incompatibilidade ABO e incompatibilidade RhD.

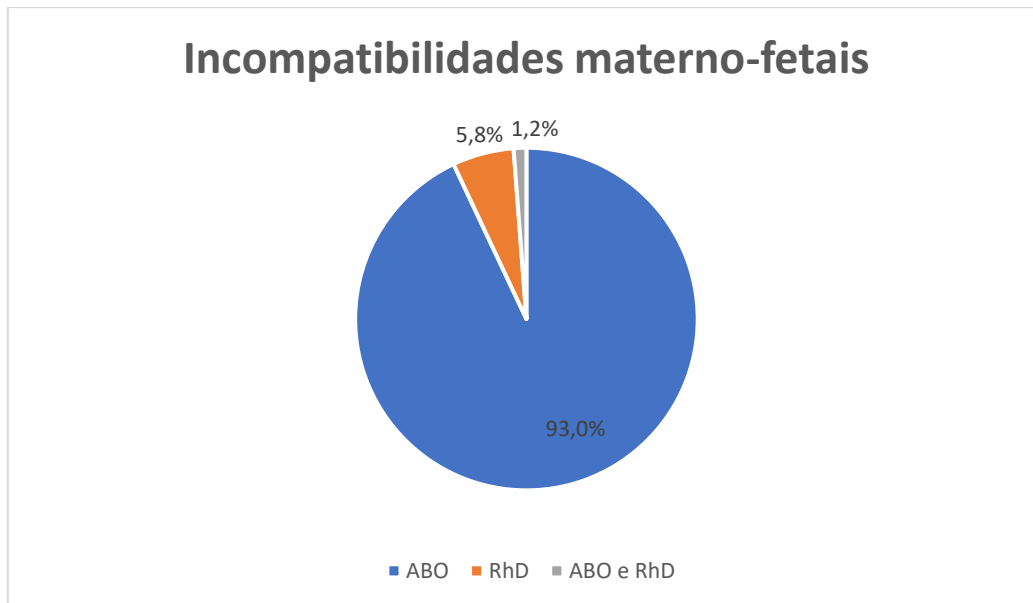


Figura 9 - Tipo de incompatibilidade materno-fetal associada ao desenvolvimento da DHRN

#### 4.3.2 Prevalência de DHRN associada às incompatibilidades materno-fetais

Na figura 10 pode-se verificar os resultados dos cálculos associados às prevalências de RN com TAD positivo por incompatibilidade ABO que desenvolveram DHRN e de RN com TAD positivo por incompatibilidade RhD que desenvolveram DHRN, realizados com base nos critérios definidos para responder aos objetivos específicos do estudo.

No presente estudo não se verificou a presença de outros alo-anticorpos, pelo que não foi possível realizar o cálculo de prevalência para este objetivo específico.

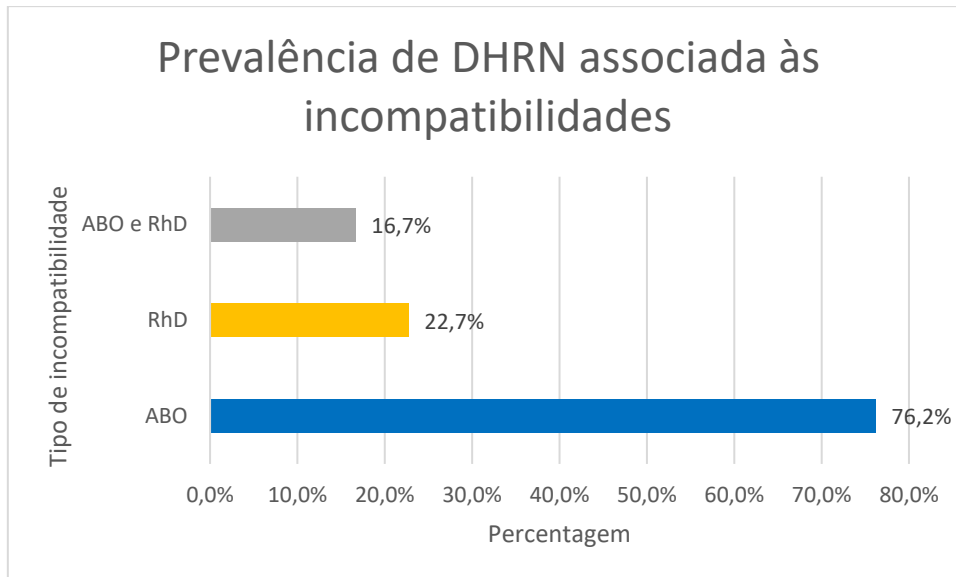


Figura 10 - Prevalência de DHRN associada às incompatibilidades

Dos 80 casos associados a incompatibilidade ABO verificaram-se 45 por incompatibilidade materno-fetal AO e 35 por incompatibilidade BO (Figura 11).

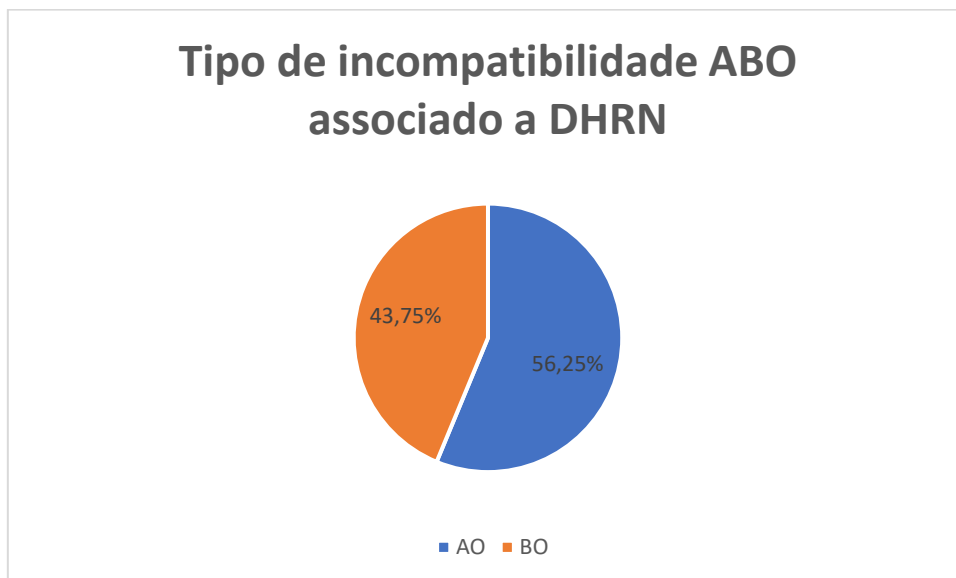


Figura 11 - Tipo de incompatibilidade ABO associado a DHRN

### 4.3.3 Grupo ABO e RhD dos RN que desenvolveram DHRN

O grupo ABO e RhD do RN mais associado ao desenvolvimento de DHRN foi o grupo A RhD+, com um total de 40, seguido de 34 do grupo B RhD+. Verificou-se ainda 7 RN do grupo A RhD-, 3 do grupo O RhD+, 1 do grupo B RhD- e 1 do grupo AB RhD+ (Figura 12).

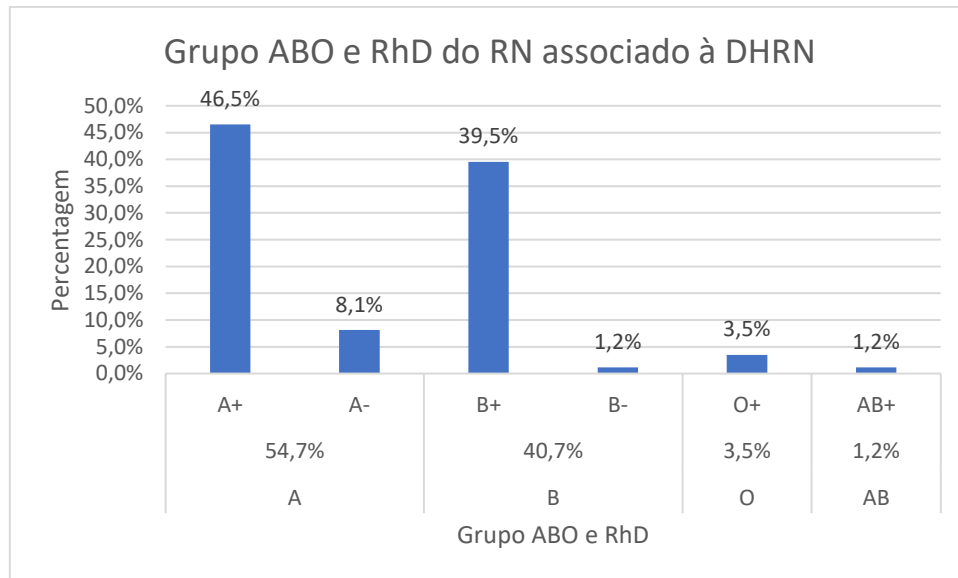


Figura 12 - Associação do grupo sanguíneo à DHRN

O grupo ABO do RN mais associado ao desenvolvimento de DHRN por incompatibilidade ABO foi o grupo A, com um total de 45 casos (38 RhD+ e 7 RhD-), seguido de 35 casos do grupo B (34 RhD+ e 1 caso RhD-) (Figura 13).

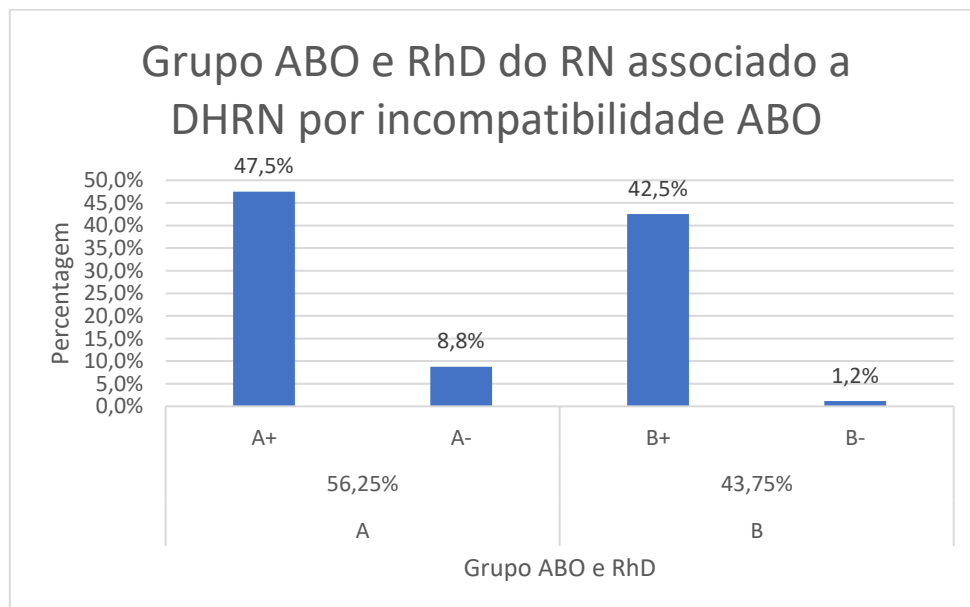


Figura 13 - Associação do grupo sanguíneo à DHRN por incompatibilidade ABO

O grupo ABO e RhD do RN mais associado ao desenvolvimento de DHRN por incompatibilidade RhD, foi o grupo O RhD+ com um total de 3 casos. Verificou-se ainda 1 caso de um RN do grupo A RhD+ e 1 caso do grupo AB RhD+.

Na tabela 5, onde consta a relação dos grupos ABO e RhD dos RN que desenvolveram DHRN e das mães, verificou-se que a associação mais frequente foi a combinação B RhD+/O RhD+, com um total de 32 casos, seguida da combinação A RhD+/O RhD+, contando com um total de 30 casos.

Tabela 5 - Relação dos grupos ABO e RhD entre os RN com DHRN e as mães

		Grupo ABO e Rh da mãe				Total
		A-	B-	O+	O-	
Grupo ABO e Rh do RN	A+	1	0	30	9	40
	A-	0	0	1	6	7
	B+	0	0	32	2	34
	B-	0	0	1	0	1
	O+	0	1	0	2	3
	AB+	1	0	0	0	1
Total		2	1	64	19	86

#### 4.3.4 Frequência de anticorpos associados ao desenvolvimento de DHRN

Dos 86 RN que apresentaram DHRN em 45 verificou-se a presença de anticorpos anti-A, seguido da presença de 35 RN com anticorpos anti-B e de 5 com a presença de anticorpos anti-D. Um RN apresentou anticorpos anti-A + anti-D (Figura 14).

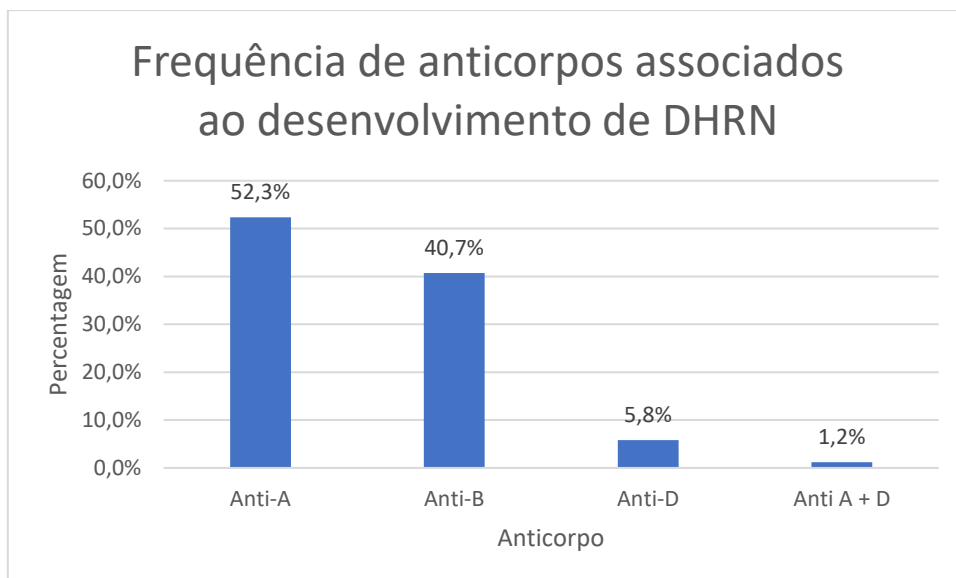


Figura 14 - Anticorpos associados ao desenvolvimento de DHRN

#### 4.3.5 Prevalência de anticorpos associados ao desenvolvimento de DHRN

Na figura 15 pode-se verificar os resultados dos cálculos das prevalências de anticorpos associados à DHRN, realizados com base nos critérios definidos para responder aos objetivos específicos do estudo.

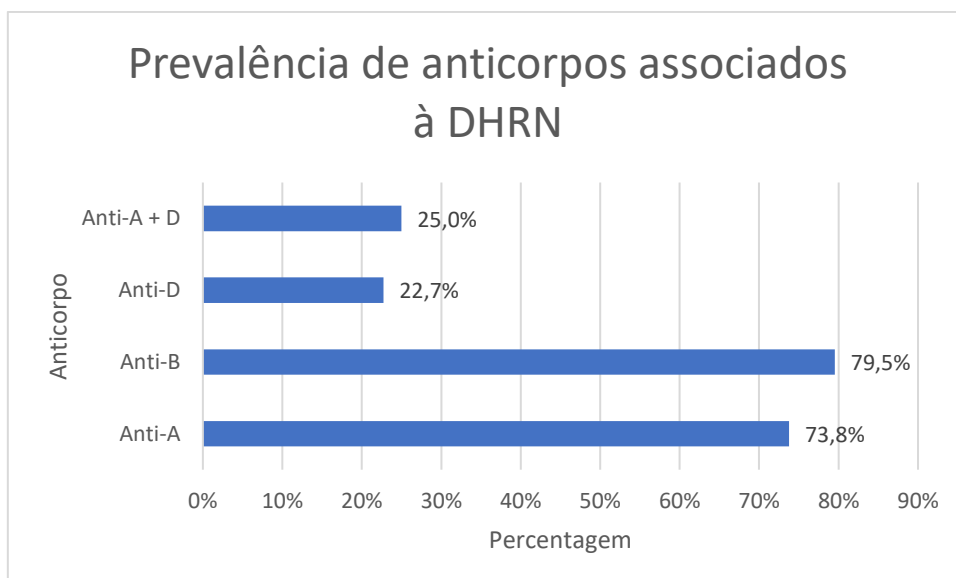


Figura 15 - Prevalência de anticorpos associados à DHRN

## 5. Discussão

---

Este estudo teve como objetivo estabelecer e compreender a prevalência de RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN no HFF, tentando assim perceber qual a importância do SSMT enquanto serviço responsável pela realização do TAD e a correlação desse resultado no diagnóstico de DHRN.

A literatura descreve que várias incompatibilidades materno-fetais podem levar à positividade do TAD no RN levando ao desenvolvimento de DHRN, sendo os principais sistemas envolvidos os sistemas ABO e Rh<sup>(4,17,18)</sup>.

Neste estudo, constituído por 133 RN com TAD positivo, verificou-se que a positividade do TAD esteve maioritariamente associada ao sistema ABO.

As variáveis consideradas no estudo foram: grupo ABO e RhD dos RN, grupo ABO e RhD das mães, tipo de incompatibilidade materno-fetal, tipo de incompatibilidade ABO materno-fetal, anticorpos associados à incompatibilidade e a presença/ausência de DHRN.

A associação do resultado do TAD positivo ao desenvolvimento de DHRN permite ressaltar a importância deste enquanto critério sugerido para o diagnóstico da doença<sup>(8)</sup>.

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, e no que concerne ao grupo ABO e RhD, verificou-se que 46,6% dos RN eram A RhD+, 34,6% eram B Rh+, 9,8% eram O Rh+ e 6% eram A RhD-. Quanto aos grupos B RhD- e AB RhD+ verificou-se uma percentagem de 1,5% RN associada a cada um dos referidos grupos ABO e RhD. Os resultados obtidos vão de encontro aos obtidos no estudo realizado por Reche et Júnior<sup>(17)</sup>, no qual se verificou um total de 149 RN com TAD positivo, verificando que o grupo ABO e RhD predominante era o A RhD+. Embora com percentagens diferentes ambos os estudos apresentam a mesma ordem de frequência relativamente aos restantes grupos ABO e RhD, sendo o segundo maior número de RN o B Rh+, seguido do O RhD+, do A RhD- e por fim do AB Rh+.

Relativamente ao grupo ABO e RhD materno mais frequente, verificou-se que o grupo O RhD+ apresentou uma percentagem de 62,4%, seguido do grupo O RhD-, com um total de 27,8%. Verificou-se ainda que 6,8% das mães era do grupo A RhD-, 2,3% do grupo B RhD- e 0,7% do grupo AB RhD-. Estes resultados estão de acordo com o estudo realizado por Shash et Alkhatir<sup>(23)</sup>, que contou com a presença de 65 RN com TAD positivo, em que se verificou

que o grupo sanguíneo materno mais comum foi o grupo O. Na literatura é descrito que a incompatibilidade ABO é a consequência hemolítica mais comum e é quase exclusiva em RN do grupo sanguíneo A ou B nascidos de mães do grupo O<sup>(4,8,10,18,20,23,24,35,36,38)</sup>, corroborando com os dados obtidos em ambos os estudos. Os restantes grupos ABO e RhD maternos não seguem a mesma ordem de frequência em ambos os estudos uma vez que, a nível global, é verificada uma alteração da frequência de grupos sanguíneos ABO<sup>(15,16)</sup>.

De acordo com os dados observados na tabela 4, onde se pode observar a relação dos grupos ABO e RhD entre os RN e as mães, é possível verificar que a maior associação de grupos ABO materno-fetal está relacionada com RN de grupo A ou B, filhos de mães do grupo O. Este fato é fundamentado pela literatura que refere que o anticorpo anti-A IgG ou anticorpo anti-B IgG ocorre mais comumente nas mães do grupo O do que nas do grupo A ou B<sup>(10,18,20,23,24,34,36,38)</sup>. Tal achado permite relacionar os grupos ABO e RhD dos RN e das mães mais associados ao TAD positivo no RN e ao maior risco de desenvolver DHRN, reforçando a importância da realização do grupo ABO e RhD durante a gravidez, seguindo as normas e boas práticas<sup>(12,28)</sup>. Desde modo é possível identificar as grávidas com maior risco de terem RN com possibilidade de desenvolver DHRN e, por conseguinte, a vigilância precoce dos respetivos RN.

Relativamente à presença de anticorpos nos RN, verificou-se que 45,9% dos RN apresentavam anticorpos anti-A, 33,1% anticorpos anti-B e 16,5% anticorpos anti-D. Sendo que 3% estavam na presença de anticorpos anti-A + D e 1,5% na presença de anticorpos anti-B + D. Estes resultados estão de acordo com o estudo realizado por Reche et Júnior<sup>(17)</sup>, verificando-se em ambos os estudos que os anticorpos mais associados à positividade do TAD são o anticorpo anti-A e o anticorpo anti-B. Na literatura é referido que a incompatibilidade ABO é a consequência hemolítica mais comum e é quase exclusiva em RN do grupo sanguíneo A ou B nascidos de mães do grupo O<sup>(4,8,10,18,20,23,24,35,36,38)</sup>, corroborando com os dados obtidos em ambos os estudos em que se verifica que o maior número de casos se encontram associados a anticorpos do sistema ABO (anti-A e anti-B).

No presente estudo foi possível verificar que a incompatibilidade materno-fetal mais frequente foi a ABO, associada a 79% dos RN. Verificou-se ainda que 16,5% estiveram associados a incompatibilidade RhD e 4,5% dos casos associados a incompatibilidade ABO e RhD. Estes achados vão ao encontro dos obtidos nos estudos realizados por Reche et Júnior<sup>(17)</sup> e por Valsami et al<sup>(9)</sup> em que se verificou que a incompatibilidade ABO é a mais

frequente. Relativamente à incompatibilidade RhD verifica-se a presença de mais 12% dos casos, no presente estudo, em comparação aos apresentados no estudo realizado por Reche et Júnior<sup>(17)</sup>, podendo a mesma dever-se ao fato das populações em estudo não terem o mesmo conhecimento acerca da importância da vigilância da gravidez e acesso a cuidados de saúde preventivos (profilaxia com imunoglobulina anti-D<sup>(7)</sup>).

Relativamente ao número de casos de incompatibilidade ABO materno-fetal, verificou-se um total de 105 casos, sendo que 58,1% estavam associados a incompatibilidade AO e 41,9% a incompatibilidade BO. Os resultados obtidos estão em concordância com os obtidos nos estudos realizados por Reche et Miltn Júnior<sup>(17)</sup>, Valsami et al<sup>(9)</sup> e Bakkeheim et al<sup>(7)</sup> em que se verifica que a incompatibilidade AO é mais frequente. No entanto é possível verificar uma diferença maior entre o número de casos por incompatibilidade AO e BO nos estudos de Reche et Júnior<sup>(17)</sup>, Valsami et al<sup>(9)</sup> e Bakkeheim et al<sup>(7)</sup> do que no presente estudo. Contrariamente o estudo realizado por Shash et Alkhatir<sup>(23)</sup> onde é possível verificar um maior número de casos associados a incompatibilidade BO, apresentando no entanto uma diferença idêntica entre o número de casos por incompatibilidade AO e BO. A menor diferença, apresentada no presente estudo, verificada entre os casos de incompatibilidade AO e BO, relativamente à maioria dos estudos, pode dever-se ao fato da população servida pelo HFF ser bastante diversificada relativamente à sua naturalidade (Angolana, Cabo Verdiana, Brasileira, Moçambicana, Guineense E São Tomense, entre outras), e a consequente alteração nas frequências dos grupos sanguíneos<sup>(15,16)</sup>. Embora as áreas servidas pelo local do estudo, Amadora e Sintra, façam parte da área metropolitana de Lisboa e seja referido por Duran et al<sup>(13)</sup> que os grupos sanguíneos ABO mais frequentes na área de Lisboa são o grupo A e o O, apresentam uma população bastante heterogénea e com grande variedade em relação à sua naturalidade, segundo o Instituto Nacional de Estatística<sup>(14)</sup>.

No presente estudo é possível verificar que 64,7% dos RN desenvolveram DHRN, verificando-se assim mais casos de RN que desenvolveram DHRN do que casos em que houve ausência da doença, permitindo constatar uma forte relação entre o TAD positivo e o desenvolvimento de DHRN. Dos casos que apresentaram DHRN, 93% estiveram associados a incompatibilidade materno-fetal ABO, 5,8% a incompatibilidade RhD e 1,2% associados a incompatibilidade ABO e RhD. Estes dados estão de acordo com a literatura, uma vez que a introdução da profilaxia, nos anos 60, com imunoglobulina anti-D levou à redução do número de casos de DHRN por incompatibilidade RhD<sup>(6,7,21)</sup>. Tais factos poderão justificar os achados

obtidos no presente estudo, em que se verificam mais casos de DHRN por incompatibilidade ABO do que por incompatibilidade RhD.

Relativamente às prevalências associadas às várias incompatibilidades materno-fetais verificou-se que a incompatibilidade ABO foi responsável por 76,2% dos casos, sendo a que apresentou a maior prevalência em relação às três incompatibilidades verificadas no presente estudo. A incompatibilidade RhD apresentou uma prevalência de 22,7% e a incompatibilidade ABO e RhD uma prevalência de 16,7%. Estes dados vão ao encontro do que é descrito na literatura, onde é referido que a imunização RhD durante a gravidez é menos comum quando existe incompatibilidade ABO entre os progenitores<sup>(34)</sup>. É estimado que a incompatibilidade AO, materno-fetal, confere 90% de proteção e a incompatibilidade BO confere 55% de proteção contra a imunização RhD<sup>(34)</sup>.

Relativamente às incompatibilidades ABO verificou-se que 56,25% estavam associados à incompatibilidade AO. No estudo realizado por Bhat et Kumar<sup>(38)</sup> também se verificou um maior número de casos associados à incompatibilidade AO do que à incompatibilidade BO, sendo que a diferença entre o número de casos em ambas as incompatibilidades é superior no estudo realizado por Bhat et Kumar<sup>(38)</sup>. Este facto pode dever-se à variação da frequência de grupos sanguíneos verificada de local para local<sup>(15,16)</sup> e aos critérios de DHRN definidos por Bhat et Kumar<sup>(38)</sup> que consideram RN com TAD negativo na população que desenvolveu DHRN, mostrando assim que também é possível o desenvolvimento de DHRN em RN com TAD negativo. Este fato pode estar associado à técnica utilizada para a realização do teste, a qual não é referida, visto que é descrito na literatura que o resultado do TAD depende da quantidade de anticorpos ligados às células e da técnica utilizada para a realização do mesmo<sup>(34)</sup>. O método em tubo não permite a deteção de quantidades menores de anticorpos ao contrário de outros métodos com maior sensibilidade. Deste modo, é possível que quando usada a técnica de referência, sejam obtidos resultados de TAD negativo em RN que apresentem DHRN<sup>(34)</sup>.

Embora nos objetivos definidos para a realização deste estudo não fosse contemplado o cálculo da prevalência da incompatibilidade ABO e RhD a mesma foi calculada uma vez que se obtiveram casos em que se verificou a presença de ambas as incompatibilidades. No entanto, nos casos em que se verificou a presença de incompatibilidade ABO e RhD não foi possível confirmar a que tipo de incompatibilidade se encontra associada a positividade do TAD e por consequência o respetivo motivo que levou ao desenvolvimento de DHRN.

Relativamente à caracterização do grupo ABO e RhD dos RN que desenvolveram DHRN é possível verificar que o mais associado ao desenvolvimento de DHRN é o grupo A RhD+ (46,5%), seguido do grupo B RhD+ (39,5%). Estes grupos são representativos de 86% da população em estudo. Verificou-se que o grupo A RhD- (8,1%) é o terceiro grupo mais associado ao desenvolvimento da doença, seguido do grupo O RhD+ (3,5%). A mesma percentagem (1,2%) é associada aos grupos B RhD- e AB RhD+.

Verificou-se ainda, que os grupos ABO e RhD mais associados ao desenvolvimento de DHRN por incompatibilidade ABO foram o grupo A RhD+ e o grupo B RhD+, contabilizando em conjunto um total de 90% da amostra em estudo.

No presente estudo não se verificou a presença de outros alo-anticorpos, pelo que não foi possível realizar o cálculo de prevalência para este objetivo específico.

Pode-se verificar na tabela onde consta a relação dos grupos ABO e RhD entre os RN com DHRN e as mães que a combinação de grupos mais associadas ao desenvolvimento de DHRN são as mães do grupo O RhD+ com os RN do grupo A RhD+ ou B RhD+. Tal achado é concordante com a literatura, uma vez que é descrito que a incompatibilidade ABO é a que mais ocorre e é quase exclusiva de RN do grupo A ou B nascidos de mães do grupo O<sup>(4,8,10,18,20,23,24,35,36,38)</sup>.

O anticorpo mais frequentemente associado ao desenvolvimento de DHRN foi o anticorpo anti-A (52,3%), com uma diferença de cerca de 12% para o anticorpo anti-B (40,7%). Estes dois anticorpos estão presentes num total de 93% da população de RN que desenvolveu DHRN o que se encontra em concordância com a literatura que refere que a DHRN por incompatibilidade ABO é a consequência hemolítica mais comum<sup>(4,8,10,35,36)</sup>. A restante percentagem encontra-se associada aos anticorpos anti-D e anti A+D, sendo que existem mais casos associados ao anticorpo anti-D. Com base nos resultados obtidos para o cálculo das prevalências de anticorpos associados ao desenvolvimento de DHRN é possível verificar que o anticorpo anti-B é o que apresenta uma maior percentagem, seguido do anticorpo anti-A.

## 5.1. Limitações do Estudo

Este estudo traz benefícios para a compreensão da relação do TAD com o desenvolvimento de DHRN. A par desta mais-valia, salienta-se ainda o facto de ser o primeiro estudo português que contempla o cálculo da prevalência de RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN, o cálculo de prevalências para as várias incompatibilidades materno-fetais, assim como a determinação dos anticorpos mais prevalentes responsáveis pela DHRN, o que reforça a originalidade deste estudo.

A amostra de um estudo deve ser representativa da população alvo, para que seja possível extrapolar os resultados obtidos para a população. No entanto, o método de amostragem não probabilístico por conveniência, utilizado neste estudo, apresenta limitações uma vez que cada elemento da população não teve igual probabilidade de ser escolhido para integrar a amostra. Neste sentido, existe a possibilidade da amostra não ser completamente representativa da população alvo. O estudo tem também um número limitado de participantes não sendo possível generalizar os resultados para o universo geral, sendo que são necessários mais estudos para alcançar um maior conhecimento nesta temática. Outra limitação verificada é o facto de não ter sido possível encontrar nenhum estudo com objetivos semelhantes que permita comparar a população constituída por RN com TAD positivo e o desenvolvimento da DHRN, impossibilitando a comparação de todas as variáveis em estudo. Seria interessante a existência de mais estudos em vários locais, a nível nacional e internacional, de modo a ser possível comparar os resultados obtidos e ter uma noção da realidade nos diferentes SSMT. Durante o processo de recolha de dados podia ter sido interessante o acesso à variável “naturalidade”, visto que é verificada uma alteração da frequência de grupos sanguíneos ABO a nível global, de acordo com Mohamud et al<sup>(15)</sup> e com o National Center for Biotechnology Information<sup>(16)</sup>. A inexistência de critérios definidos para o diagnóstico de DHRN faz com que seja difícil uma padronização. Existe um consenso clínico da Sociedade Portuguesa de Neonatologia<sup>(21)</sup> que refere várias informações relativamente à DHRN, nomeadamente desde o tipo de DHRN, orientação diagnóstica e medidas terapêuticas e de seguimento. No entanto não existe nenhuma informação relativa ao conjunto de critérios que têm de ser verificados para ser considerado um RN com DHRN.

## 6. Considerações finais

---

O SSMT desempenha um papel fundamental na realização dos TAD aos RN, enquanto meio complementar de diagnóstico da doença.

O principal objetivo deste estudo foi perceber qual a prevalência de RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN no HFF durante o período de tempo compreendido entre 2017 e 2021, assim como, a relação da DHRN com o TAD positivo e a sua importância clínica. Foram ainda definidos como objetivos específicos a determinação da prevalência dos RN com TAD positivo por incompatibilidade ABO, incompatibilidade RhD, incompatibilidade por outros alo-anticorpos que desenvolveram DHRN, assim como a determinação dos anticorpos mais prevalentes responsáveis pelo desenvolvimento de DHRN.

Verificou-se uma prevalência de 64,7% RN com TAD positivo que desenvolveram DHRN, uma prevalência de 76,2% RN com TAD positivo associados à incompatibilidade ABO que desenvolveram DHRN e 22,7% RN com TAD positivo associados à incompatibilidade RhD que desenvolveram DHRN. Embora não tenha sido contemplado nos objetivos do estudo, verificou-se ainda uma prevalência de 16,7% de casos associados a incompatibilidade ABO e RhD. Não se verificou a presença de nenhum caso associado a outros alo anticorpos, pelo que não se realizou o cálculo da prevalência.

O anticorpo mais prevalente foi o anticorpo anti-B com 79,5%, seguido do anticorpo anti-A com 73,8%. Verificou-se ainda uma prevalência de 25% relativamente à associação dos anticorpos anti-A + D e, por fim, com uma prevalência de 22,7%, o anticorpo anti-D.

Não foi encontrado nenhum estudo que contemplasse os mesmos objetivos e/ou com população inicial idêntica, não sendo possível comparar resultados relativamente ao número de RN com TAD positivo e a sua relação com o desenvolvimento de DHRN.

Com a realização deste estudo foi possível verificar que existe um grande número de RN com TAD positivo que desenvolve DHRN, sendo a incompatibilidade ABO a mais prevalente. Dentro das incompatibilidades ABO, a incompatibilidade materno-fetal AO é a mais frequente.

Os resultados obtidos neste estudo reforçam a importância do acompanhamento da grávida, nomeadamente a realização do grupo ABO e RhD, de modo a identificar as grávidas com maior risco de terem RN com possibilidade de desenvolver DHRN, permitindo assim uma

vigilância maior dos mesmos, contribuindo para a melhoria contínua na prestação de cuidados de saúde ao RN e à grávida.

Este estudo tem ainda uma grande importância clínica uma vez que reforça a necessidade de uma vigilância efetiva das grávidas consideradas de risco, assim como a realização do estudo imuno-hematológico, incluindo o TAD, dos respectivos RN, que podem ou não desenvolver DHRN.

Futuramente, este estudo poderá ser uma mais valia no sentido de estimular a replicação do mesmo em vários SSMT, permitindo assim a comparação de resultados.

## 7. Referências bibliográficas

---

1. Fung M, Grossman B, Hillyer C, Westhoff C. AABB technical manual 18th edition. 2014.
2. Chen CM. Is direct antiglobulin test crucial in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia? *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2015 Aug;56(4):207–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187595721500025X>
3. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev* [Internet]. 2000 Mar;14(1):44–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X99901236>
4. Myle A, Al-Khattabin G. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects. *Pediatr Heal Med Ther* [Internet]. 2021;12:491–8. Available from: <https://www.dovepress.com/hemolytic-disease-of-the-newborn-a-review-of-current-trends-and-prospe-peer-reviewed-fulltext-article-PHMT>
5. Delaney M, Matthews D. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology* [Internet]. 2015 Dec 5;2015(1):146–51. Available from: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.146>
6. Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, Di Renzo GC, Zipursky A, Stotler BA, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. Oei JL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jul 20;15(7):e0235807. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0235807>
7. Bakkeheim E, Bergerud U, Schmidt-Melbye AC, Akkøk ÇA, Liestøl K, Fugelseth D, et al. Maternal IgG anti-A and anti-B titres predict outcome in ABO-incompatibility in the neonate. *Acta Paediatr* [Internet]. 2009 Dec;98(12):1896–901. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2009.01478.x>
8. Theis SR, Hashmi MF. Coombs test [Internet]. *StatPearls*. 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613487>
9. Valsami S, Politou M, Boutsikou T, Briana D, Papatesta M, Malamitsi-Puchner A. Importance of direct antiglobulin test (DAT) in cord blood: causes of DAT (+) in a

- cohort study. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2015 Aug;56(4):256–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875957214001995>
10. Parker V, Tormey CA. The direct antiglobulin test: indications, interpretation, and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2017 Feb 1;141(2):305–10. Available from: <http://meridian.allenpress.com/aplm/article/141/2/305/132516/The-Direct-Antiglobulin-Test-Indications>
  11. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR, Cohn CS. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol* [Internet]. 2012 Jul;87(7):707–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23218>
  12. White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, et al. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med* [Internet]. 2016 Aug;26(4):246–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tme.12299>
  13. Duran JA, Chabert T, Rodrigues F, Pestana D. Distribuição dos grupos sanguíneos na população Portuguesa. *Rev AB0*. 2007;5–17.
  14. Instituto nacional de estatística [Internet]. [cited 2023 Apr 15]. Available from: [https://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=censos21\\_main&xpid=CENSOS21&xlang=pt](https://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=censos21_main&xpid=CENSOS21&xlang=pt)
  15. Mohamud M, Aweis A, Adam ASE, Mohamed FA, Fidow SQ, Mohamed LM. Distribution and frequency of ABO and rhesus (D) blood groups in Somalia: a retrospective study on students of Jazeera university, Mogadishu-Somalia. Nakazawa M, editor. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022 Jan 30;2022:1–5. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2022/7981325/>
  16. Dean L. Blood groups and red cell antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK2261/?report=reader>
  17. Reche GM, Paula Júnior MR. Determinação da frequência de anticorpos ABO e RH maternos em recém-nascidos. *Univ Ciências da Saúde* [Internet]. 2014 Dec 12;12(2). Available from: <http://www.publicacoes.uniceub.br/index.php/cienciasaude/article/view/2871>

18. Calhoun D. Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. Wolters Kluwer [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/5933>
19. Zhao H, Li B, Li N, Shen Y, Liu K, Shu X, et al. Retrospective analysis of 55 twin neonates with haemolytic disease of the newborn. *Immunol Res* [Internet]. 2017 Jun 8;65(3):699–705. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-017-8902-6>
20. Gupta G, Balbuena-Merle R, Hendrickson J, Tormey C. Immunohematologic aspects of alloimmunization and alloantibody detection: a focus on pregnancy and hemolytic disease of the fetus and newborn. Elsevier. 2020;(5).
21. Neonatologia SP de. Doença hemolítica do feto e recém-nascido [Internet]. 2014. Available from: [https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2014-D\\_Hemolitica.pdf](https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2014-D_Hemolitica.pdf)
22. Ballas Z. Structure of immunoglobulins. UpToDate [Internet]. 2022; Available from: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/3971>
23. Shash HA, Alkhatir SA. Maternal blood group and routine direct antiglobulin testing in neonates: is there a role for selective neonatal testing? *Children* [Internet]. 2021 May 20;8(5):426. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/5/426>
24. Kennedy M, Moise K. Management of non-Rhesus (D) red blood cell alloantibodies during pregnancy. Wolters Kluwer. 2017;
25. Reali G. Forty years of anti-D immunoprophylaxis. *Blood Trasfus* [Internet]. 2007;5(1):3–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2535875/>
26. Sun JB. The prenatal intervention of pregnancy complicated with anti-Kell isoimmunization: a review. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2021 Sep 2;34(17):2893–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2019.1671330>
27. Henry J. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 19th ed. 778–780 p.
28. DGS. Exames laboratoriais na gravidez de baixo risco [Internet]. 2011. Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/wp->

content/uploads/2017/09/Exames\_Gravidez\_Baixo\_risco\_37\_2011.pdf


29. Fung, Mark K., Grossman, Brenda J., Hillyer, Christopher D., Westhoff CM. AABB Technical Manual 18th Edition. 2014.
30. Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol.* 42(3):169–78.
31. Cardoso MC. *Medicina materno-fetal 2.* 3<sup>a</sup>. Schering; 470–842 p.
32. Girello AL, de Bellis Kuhn TIB. *Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária.* 2<sup>a</sup>. SENAC, São Paulo; 2007.
33. Keir A, Agpalo M, Lieberman L, Callum J. How to use: the direct antiglobulin test in newborns. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed* [Internet]. 2015 Aug;100(4):198–203. Available from: <https://ep.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2013-305553>
34. Klein HG, Anstee DJ. *Mollison's - blood transfusion in clinical medicine.* 11th ed. Blackwell Publishing; 2004. 314/506.
35. Patale DS, Lokhande TL, Chaudhary RK. Statistical model for prediction of ABO hemolytic disease of the fetus and newborn in India. *Immunohematology* [Internet]. 2021 Jun 1;37(2):64–8. Available from: <https://www.sciendo.com/article/10.21307/immunohematology-2021-009>
36. Talwar M, Jain A, Sharma RR, Kumar P, Saha SC, Singh L. The spectrum of ABO haemolytic disease of the fetus and newborn in neonates born to group O mothers. *Vox Sang* [Internet]. 2022 Sep 6;117(9):1112–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vox.13327>
37. Akanmu AS, Oyedeji OA, Adeyemo TA, Ogbenna AA. Estimating the risk of ABO hemolytic disease of the newborn in Lagos. *J Blood Transfus* [Internet]. 2015 Sep 17;2015:1–5. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jbt/2015/560738/>
38. Bhat YR, Pavan Kumar CG. Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2012 May 12;32(2):93–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2046905512Y.0000000002>
39. Kumawat V, Kulkarni K, Goyal M, Lokadas V. ABO hemolytic disease of fetus and newborn; still a diagnostic dilemma: a case report. *Indian J Hematol Blood Transfus*

- [Internet]. 2018 Jan 23;34(1):183–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12288-017-0792-1>
40. Amaral D, Lima L, Silva K. pesquisa de anticorpos irregulares positiva em mulheres RhD positivo atendidas no laboratório municipal de saúde pública de Recife entre 2019 a 2021. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021 Oct;43:S402–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137921008361>
  41. Maheshwari A, Killeen R. Duffy blood group system. *StatPearls Publ* [Internet]. 2022; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35593798/>
  42. Lawicki S, Covin R, Powers A. The kidd (JK) blood group system. *Transfus Med Rev*. 2017;31(3):165–72.
  43. Zonneveld R, Lamers M, Schonewille H, Brand A, Kanhai HHH, Zijlmans WCWR. Prevalence of positive direct antiglobulin test and clinical outcomes in Surinamese newborns from D-negative women. 2017;00:1–6.
  44. Heydarian F, Khatami S, Parvaresh P, Rezanejad M. ABO hemolytic disease leading to hyperbilirubinemia in term newborns: value of immunohematological tests. *Iran J Neonatol*. 2012;3(2):45–9.
  45. Fortin MF. Fundamentos e etapas no processo de investigação. Lusodidacta, editor. 2009.
  46. World health organization [Internet]. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/newborn-health>
  47. Organização Pan-Americana da Saúde. Indicadores de saúde - elementos conceituais e práticos [Internet]. 2018 [cited 2022 May 20]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49057>
  48. IBM. GPL Reference Guide for IBM SPSS - Statistics.
  49. Ferraz Oliveira F, Sousa R, Martins MR, Cunha G. Estatística aplicada às ciências e tecnologias da saúde. Lidel; 2007.

## **Anexo I – Parecer da comissão de ética da ESTeSL**

---

**CE-ESTeSL-Nº. 105 -2022 - Tiago Cardoso**

 **De** Comissão Ética <conselhodeetica@estesl.ipl.pt>  
**Para** Tiago Cardoso <2021120@alunos.estesl.ipl.pt>, Ana Sofia Rodrigues Tavares <ana.tavares@estesl.ipl.pt>  
**Cc** Mestrados <mestrados@estesl.ipl.pt>, Edna ribeiro <edna.ribeiro@estesl.ipl.pt>  
**Data** 2022-12-23 13:17

**REFERÊNCIA INTERNA DO PROJETO:** CE-ESTeSL-Nº. 105 -2022 – Tiago Cardoso

**TÍTULO DO PROJETO:** Recém-nascidos com teste de antiglobulina humana direto positivo que desenvolveram doença hemolítica Prevalência no HFF

**Tipo de Projeto/Estudo:** Investigação 2º ciclo

**INVESTIGADOR/A RESPONSÁVEL:** Tiago Miguel de Matos Cardoso

**Equipa:** Profª. Doutora Ana Sofia Tavares - ESTeSL

**INSTITUIÇÃO PROMOTORA:** Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico de Lisboa

**Instituição(ões) envolvidas:** Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, EPE ; ESTESL-IPL;

Exma. Senhora Profª. Ana Tavares Dias

Exmo. Senhor Dr. Tiago Cardoso, estudante de mestrado

A Comissão de Ética da ESTeSL (CE-ESTeSL) considera que se trata de um estudo pertinente do ponto de vista científico, sendo um estudo retrospectivo em que os dados necessários recolhidos para a elaboração do trabalho garantem o anonimato e a confidencialidade. Possui também um parecer positivo da CES-HFF onde será realizado o estudo.

A CE-ESTeSL aprovou por unanimidade a emissão de parecer favorável. Não obstante, e como recomendação, sublinhamos a salvaguarda de que os dados sejam anonimizados previamente a serem entregues ao investigador.

Lembramos que todos os estudos que envolvem a autorização dos participantes e a recolha de amostras e dados anonimizados e/ou codificados têm de cumprir com o estabelecido no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados de 27 de abril de 2016.

Por último, solicita-se que, ao abrigo do artº 19 da Lei 21/2014 de 16 de abril e do disposto no nº 23 da atual versão da Declaração de Helsínquia, seja dado conhecimento à CE-ESTeSL do relatório final, com as conclusões do estudo, bem como de eventuais alterações ao protocolo de investigação e demais informações tidas por relevantes.

Aproveitamos ainda para desejar o maior sucesso no desenvolvimento deste trabalho.

Com os melhores cumprimentos

Rute Borrego



Rute Borrego | Professora Adjunta  
Presidente da Comissão de Ética

Av. D. João II, lote 4.69.01- Parque das Nações  
1990-096 Lisboa | Portugal  
[conselhodeetica@estesl.ipl.pt](mailto:conselhodeetica@estesl.ipl.pt)  
+351 218980447

## **Anexo II – Parecer da comissão de ética do HFF**

---

### PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA

Nº de identificação de registo 54/2022

<b>TIPO DE ESTUDO:</b> ESTUDO CLÍNICO
Tese de Mestrado Recém-nascidos com teste de antiglobulina humana direto positivo que desenvolveram doença hemolítica - Prevalência no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE"
Com carácter excecional, a 30 de Junho de 2022, tendo pareceres favoráveis da UIC (Unidade de Investigação Clínica) e do EPD (Encarregado para a Proteção de Dados), estando, a documentação entregue, de acordo com as normas de submissão impostas por esta CE, deliberou-se emitir parecer favorável.

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE a 30 de Junho de 2022:

Presidente	Dra. Teresa Brandão
Vice-presidente	Dra. Carla Carneiro
Vogais	Dra. Ana Miranda Dr. José Tomé Dr. Vasco Rodrigues Enf.ª Sónia Semão Pe. Pedro Monteiro

Mais se declara que a Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE, cumpre com as Normas da Boa Prática Clínica.

Pelo exposto, emitiu-se a 30 de Junho de 2022, **Parecer Favorável**.

A Presidente da Comissão de Ética



HOSPITAL PROFESSOR  
DOUTOR FERNANDO FONSECA  
**Dra. Teresa Brandão**  
N.º: 503 033 410