



DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CAMILA ALVES ROCHA; GISELLE FERREIRA DE SOUZA; MARIA EDUARDA PONCHET REBOUÇAS; MARIA YZADORA MOURA MARTINS; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

RESUMO

A Doença Hemolítica do Recém-nascido (DHRN), é uma doença complexa que ocorre em decorrência da incompatibilidade materno-fetal, principalmente devido ao sistema Rh. Se a mãe for Rh-negativa (dd) e o feto Rh-positivo (DD ou Dd), a mãe tem probabilidade de até 9% de ser estimulada a produzir anticorpos anti-D. A aloimunização materna é evitada com o uso de imunidade passiva, no qual se administra na mãe imunoglobulina anti-D para eliminar as hemácias fetais que passaram para a sua corrente sanguínea após o parto. Em geral, é comum que o primeiro bebê Rh-positivo de mãe Rh-negativa não seja afetado, porque a mãe ainda não foi imunizada. Porém, se após esse primeiro filho, a mãe não receba a profilaxia, as hemácias do feto, que transportam o antígeno D do pai, imunizam a mãe e estimulam a produção de anticorpos IgG, que é o responsável pela DHRN, pois é o único que atravessa a barreira placentária. Diante do exposto, o principal objetivo desse artigo de revisão foi discorrer sobre a fisiopatologia da DHRN, dando ênfase em dois pontos principais: como ocorre a aloimunização Rh materna e como pode ser evitada. Além disso, serão abordados os métodos de diagnóstico utilizados no pré-natal. Para tanto, foi feita uma busca ativa de informações nas plataformas Scielo e PubMed, que resultaram na seleção de 9 artigos publicados entre 2012 e 2022. Por meio dessa revisão, foi possível compreender como ocorre a aloimunização materna e a doença, além de possibilitar informações sobre os testes utilizados no pré-natal e da profilaxia com administração de imunoglobulina anti-D em mães Rh-negativas que deram à luz a bebês Rh-positivos. Apesar da eficácia da profilaxia, casos de DHRN ainda ocorrem. Diante disso, faz-se necessário estabelecer políticas públicas que visem esclarecer a população jovem acerca das consequências da doença para o feto e recém-nascido.

Palavras-chave: Eritroblastose Fetal; Sistema do grupo sanguíneo Rh-Hr; Gestantes; Isoimunização Rh; Imunoglobulina rho(D).

1 INTRODUÇÃO

O sistema de grupo sanguíneo humano pode ser classificado em vários sistemas. Entretanto, o sistema ABO e o Rh são os mais conhecidos, principalmente, por ter um papel crucial na medicina transfusional, o que os tornam muito utilizados nas seleções de doadores de sangue. Porém, na seleção de doadores para transplante de órgãos sólidos, somente considera-se a compatibilidade ABO, uma vez que, diferentemente dos antígenos ABO, os antígenos Rh são expressos exclusivamente nas hemácias. Por outro lado, nas transfusões de sangue é imperativo a utilização das classificações ABO e Rh dos doadores de sangue para se evitar reações transfusionais graves em decorrência de incompatibilidade sanguínea e a

imunização de indivíduos Rh-negativos com doadores Rh-positivos.

O sistema Rh é o mais complexo e polimórfico já conhecido em humanos, no qual mais de 50 antígenos foram identificados. Além de ser polimórfico, o sistema Rh é também considerado o mais imunogênico de todos os sistemas de grupos sanguíneos, sendo os antígenos D, C, c, E e e os mais prevalentes na população. Entre esses cinco antígenos, o antígeno D é considerado o mais imunogênico e o principal antígeno responsável pela DHRN devido à sua alta imunogenicidade em provocar uma resposta imune, como o desenvolvimento de anticorpos.

O sistema Rh é determinado por dois alelos, um dominante (D) e um recessivo (d). As pessoas que têm o alelo dominante possuem o antígeno D (fator Rh) nas suas hemácias e são classificadas como Rh-positivas (Rh+). A maioria da população (75%) apresenta o antígeno D dominante, podendo ser homozigoto (DD) ou heterozigoto (Dd). Entretanto, nessas duas condições o indivíduo é classificado como Rh-positivo. Por outro lado, os indivíduos que possuem os dois alelos recessivos (dd) não expressam o antígeno D e são classificados como Rh-negativos (Rh-). Assim, a ausência do antígeno D, classifica-o como Rh-negativo, sendo, nesse caso, homozigoto para o antígeno recessivo (dd). O fenótipo dd é encontrado em torno de 15-17% da população de descendência europeia e norte americana, 3-8% nas regiões da África e Índia e 0,1-0,3% na Ásia. No Brasil, a prevalência do fator Rh negativo apresenta variação entre as regiões, sendo em média 10%.

Indivíduos Rh-negativos podem ser imunizados quando entram em contato com hemácias de indivíduos Rh positivos (DD ou Dd) que expressam o antígeno D. Como já citado, esse antígeno é imunogênico, ou seja, é indutor de uma resposta imune que acarreta a produção de anticorpos anti-D em situação de incompatibilidade Rh. Essa aloimunização pode ocorrer em situações de transfusões incompatíveis ou em decorrência da incompatibilidade materno-fetal. Nesses casos, se o indivíduo aloimunizado entrar em contato uma segunda vez com as hemácias Rh-positivas, os seus anticorpos anti-D pré-formados ligam-se as hemácias Rh-positivas e possibilitam a sua destruição em decorrência da ativação da via clássica do sistema complemento, com consequente lise celular. Além disso, essas hemácias Rh-positivas recobertas por anticorpos anti-D, ou seja, opsonizadas, ao passarem pela polpa vermelha do baço, podem ser capturadas por macrófagos ali presentes pelo mecanismo da fagocitose mediada por anticorpos.

Na DHRN, é comum que o primeiro filho Rh-positivo de uma mãe Rh-negativa não seja afetado, porque a mãe, como ainda não entrou em contato com o antígeno D, não tem anticorpos anti-D. Sabe-se que é durante a gestação, e particularmente por ocasião do parto, quando a placenta se separa do útero, que há possibilidade de quantidades variáveis de hemácias fetais invadirem a circulação materna. São essas hemácias fetais, que expressam o antígeno D herdado do pai, que imunizam a mãe e estimulam a produção de anticorpos anti-D. Como consequência, todos os filhos subsequentes que herdarem o antígeno D poderão ser afetados.

Diante do exposto, o principal objetivo desse artigo de revisão foi discorrer sobre a DHRN, dando ênfase em como ocorre a aloimunização Rh materna e como pode ser evitada.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo em questão trata-se de uma revisão de literatura, que consiste em um resumo de análises e discussões de outros autores sobre o tema em questão. Para concretização deste estudo foi realizado uma busca completa sobre o tema Eritroblastose Fetal como um todo, abordando definição, prevalência, como se desenvolve a sensibilização da mãe, principais antígenos eritrocitários envolvidos, fisiopatologia, profilaxia e tratamento. Para tais fins, foram utilizados artigos científicos encontrados nas plataformas Scielo e PubMed, utilizando

“Eritroblastose fetal”, “Sistema ABO” e “Sistema Rh” como termos norteadores. Outrossim, as publicações selecionadas foram publicadas nos períodos entre 2012 e 2022.

Para finalizar, foi feita uma integração de todo o conhecimento adquirido pelo grupo de pesquisadores, os quais, por meio da plataforma Google Docs, analisaram e resumiram o conteúdo adquirido dos artigos que foram utilizados como fonte de estudo, para que dessa forma, a revisão pudesse ter maior abrangência de conhecimento sobre o tema principal.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A membrana das hemácias sanguíneas possui diversos antígenos eritrocitários, chamados de aglutinogênios, que são glicoproteínas que podem induzir, em caráter de incompatibilidade, a produção de uma resposta imune com produção de aloanticorpos contra esses aglutinogênios, chamados de aglutininas. Utiliza-se o termo aloimunização quando o organismo reage a antígenos que não são seus (aloantígenos) e formam aloanticorpos contra esses antígenos.

O sistema ABO, diferentemente do sistema Rh, os anticorpos contra os seus aglutinogênios A e B, ditos naturais, são produzidos somente após o nascimento, quando o sistema imune dos recém-nascidos entra em contato com bactérias da microbiota ou como a alimentação. Diante disso, os recém-nascidos que não expressam em suas hemácias esses aglutinogênios A e B produzem anticorpos anti-A e anti-B, sendo classificado como do grupo O. Vale ressaltar que esses aglutinogênios A e B induzem a produção de anticorpos da classe IgM, que é um pentâmero e não atravessa a barreira placentária. Porém, estudos têm mostrado que alguns indivíduos do grupo O, conhecidos como “O perigoso”, como também do grupo A podem ter esses anticorpos, ditos imunes, mas da classe IgG. Nesses casos, se a mãe for do grupo O e apresentar em seu plasma anticorpos IgG anti-A e o feto for do grupo A, esses anticorpos IgGs maternos atravessam a barreira placentária e causam hemólise das hemácias fetais e, como consequência, o recém-nascido pode nascer com anemia hemolítica em decorrência da DHRN, mas devido a incompatibilidade materno-fetal no sistema ABO. Entretanto, apesar desses casos, o sistema Rh é, sem dúvida, o principal sistema de grupo sanguíneo envolvido no desenvolvimento da DHRN, sendo o aglutinogênio D, o mais imunogênico entre os antígenos Rh e com potencial de induzir, na mãe Rh-negativa, a produção de anticorpos anti-D em caráter de incompatibilidade materno-fetal (mãe Rh-negativa e filho Rh-positivo).

Definição

Em geral, a DHRN, também conhecida como eritroblastose fetal, ocorre, frequentemente, em situações em que há incompatibilidade materna-fetal em relação ao sistema Rh, no qual a mãe é Rh-negativa (dd) e o recém-nascido tem o fenótipo Rh-positivo, herdado do pai. A probabilidade de a criança ser Rh-positiva depende do fenótipo do pai, ou seja, se o pai for homocigoto (DD), 100% dos seus filhos serão Rh-positivos (Dd). Por outro lado, se o pai for heterocigoto (Dd), essa probabilidade cai para 50%, uma vez que poderão nascer dois filhos heterocigotos (Dd), classificados como Rh-positivos e dois filhos homocigotos (dd), Rh-negativos como a mãe.

Sensibilização materna

Para que a DHRN ocorra, faz-se necessário que as hemácias do feto Rh-positivo entrem na corrente sanguínea da mãe Rh-negativa e a torne sensibilizada, ou seja, que ela produza anticorpos anti-D. Vale reforçar, que apesar dos indivíduos Rh-negativos não

expressarem o antígeno D em suas hemácias, eles não têm anticorpos anti-D na sua circulação. Esses anticorpos, diferentemente dos anticorpos naturais do sistema ABO, são ditos imunes, ou seja, somente são produzidos se indivíduos Rh-negativo entrarem em contato com hemácias de indivíduos Rh-positivos (DD ou Dd), após transfusões sanguíneas de um doador Rh-positivo ou após a gestação de uma criança Rh-positiva.

Nesse caso, se a mãe, após a primeira gestação de uma criança Rh-positiva (DD ou Dd), não fizer a profilaxia necessária para evitar a sua sensibilização, produzirá anticorpos anti-D. Como esses anticorpos são da classe IgG, único que atravessa a barreira placentária, em uma segunda gestação de um feto Rh-positivo, esses anticorpos entram na corrente sanguínea do feto e se ligam aos aloantígenos D de suas hemácias. Como consequência, essas hemácias fetais, recobertas de aloanticorpos maternos, serão destruídas em decorrência da hemólise mediada pela ativação do sistema complemento e pela fagocitose por macrófagos presentes na polpa vermelha do baço e no fígado, que compõem o sistema fagocítico mononuclear.

Em geral, quanto maior a passagem de sangue fetal para a corrente sanguínea materna, maior a chance de a mãe produzir anticorpos IgGs anti-D e, quanto maior a concentração desses anticorpos produzidos após a primeira gestação, em mães que não fizeram uso da profilaxia preconizada que será discutida adiante, maior a chance de a criança nascer com DHRN.

Consequências da ação dos aloanticorpos maternos

Após o primeiro instante de ataque imunológico as hemácias fetais, o feto busca suprir a destruição das suas hemácias com aumento da eritropoiese medular e, mais tardiamente, pelo aparecimento de focos extracelulares de eritropoiese no fígado, baço, rins e placenta. Posteriormente, ocorre a hepatoesplenomegalia e o aparecimento de hemácias imaturas, principalmente reticulócitos e eritroblastos, circulando no sangue periférico do feto, justificando o nome da doença, como eritroblastose.

O processo anêmico do feto se inicia quando a velocidade de hemólise se torna maior do que a formação de novas hemácias, e com isso, pode-se observar alterações como hepatomegalia crescente, com consequente alteração na circulação hepática com hipertensão portal, e hipoalbuminemia podem ocorrer. Em casos mais avançados, a hipoproteinemia grave com anasarca, caracterizando hidropisia, pode ser justificada pela junção de uma difusão dificultada de aminoácidos e da síntese de proteínas diminuída pelo hepatócito. Complicações no período neonatal, como danos ao sistema nervoso central, levando a morte celular e nervosa, normalmente são provocados pelo aumento da bilirrubina devido à intensa hemólise dos eritrócitos fetais, uma vez que no período fetal essas taxas nocivas são controladas pela circulação da mãe e no líquido amniótico.

Tratamento

Entre as opções de tratamento mais utilizadas no recém-nascido com anemia hemolítica grave estão a fototerapia e a exsanguinotransfusão. Essa última é, ainda, a única modalidade terapêutica capaz de remover os anticorpos anti-D maternos e as hemácias sensibilizadas com esses anticorpos. Mesmo sabendo de todas as vantagens da exsanguinotransfusão, os riscos ainda são elevados, com taxas de mortalidade em torno de 2%, tornando assim indispensável a avaliação da condição clínica de cada paciente e a realização do procedimento em locais onde existam equipes preparadas para identificar e tratar seus possíveis eventos adversos.

Prevalência

Um estudo realizado em uma maternidade pública da cidade de Manaus a partir da busca ativa de 39.724 prontuários de gestantes entre 2018 e 2020 foi determina uma prevalência da sensibilização ao Rh (D) de 1,5%. Quanto à tipagem sanguínea, 61,2% das mulheres tinham sangue O Rh-negativo, 26,3% com sangue A Rh-negativo, 10,2% com sangue B Rh-negativo e apenas 2,3% com sangue AB Rh-negativo. Em contrapartida, os recém-nascidos apresentaram quanto à sua tipagem sanguínea 4,35% com sangue A negativo, 16,6% com sangue A positivo, 0,37% com sangue AB negativo, 2,64% com sangue AB positivo, 1,13% com sangue B negativo, 5,7% com sangue B positivo, 11,7% com sangue O negativo e 41,5% com sangue O positivo. Em relação a administração da imunoglobulina durante o pré-natal, 58,8% das gestantes receberam a profilaxia e em 41,2% dos casos o protocolo profilático não foi realizado.

Na população brasileira especificamente, a frequência de Rh-negativos é estimada em 10-11% e no que tange a população afrodescendente, a frequência corresponde a 92% e em algumas populações do extremo oriente chega a 99%. Por outro lado, a porcentagem de pessoas com sangue Rh-negativo na América do Norte e na Europa é de aproximadamente 15%, afro-americanos de 8%, ascendentes chineses 0,3% e indígenas 5%.

Profilaxia e exames realizados no pré-natal

É imprescindível que as gestantes Rh-negativas sejam informadas no pré-natal sobre o risco de aloimunização Rh e a patogênese da DHRN, visto que, se a profilaxia for realizada devidamente, evitasse a progressão da doença e o consequente agravamento da condição da paciente e do feto. Para tanto, durante o pré-natal determina-se o grupo sanguíneo da mãe (ABO e Rh) e realiza-se o teste de Coombs indireto para se avaliar o risco de aloimunização.

O teste de Coombs indireto objetiva detectar a presença de anticorpos irregulares no plasma da mãe. Como já discutido anteriormente, os anticorpos anti-A e anti-B do sistema ABO são ditos naturais, já os anticorpos anti-D como são de natureza imune, somente são produzidos após exposição com o antígeno D. Por isso, utiliza-se o termo de anticorpos irregulares, pois não são detectados se não houve aloimunização.

Outros sistemas de grupo sanguíneo, como o sistema Kell, Duffy e MNS, também não são detectados anticorpos irregulares em indivíduos, cuja hemácias não expressam os antígenos desses sistemas. Entretanto, semelhante ao Rh, se indivíduos Kell-negativo, por exemplo, receberem transfusões de um doador Kell-positivo, ele vai produzir anticorpos irregulares anti-Kell. Assim, gestantes Rh-negativas que nunca entraram em contato com os antígenos D por transfusão Rh incompatível ou gestações anteriores, cujo pai era Rh-positivo, não é para se detectar esses anticorpos irregulares anti-D no seu plasma. Diante disso, o Coombs indireto que objetiva detectar esses anticorpos vai dar negativo. Vale ressaltar que se o Coombs indireto der negativo no pré-natal recomenda-se que seja repetido entre a 20^a e a 24^a semanas de gestação, e novamente por ocasião do parto.

A aloimunização ativa pode ser prevenida na mãe Rh-negativa por imunidade passiva, no qual administra-se soro contendo imunoglobulina anti-D após o parto de recém-nascidos Rh positivos. A imunoglobulina anti-D se liga às hemácias fetais, que passaram para a circulação materna, levando-as à morte pela fagocitose por macrófagos antes que o sistema imunológico da mãe entre em contato com elas, ou seja, antes que ocorra a ativação de linfócitos B e a produção de anticorpos IgG anti-D. A administração da imunoglobulina anti-D é feita por volta da 28^a semana de gestação. Se o bebê for Rh-positivo, é indicada uma segunda dose depois do parto. possibilitou a diminuição de muitas ocorrências de aloimunização materna.

4 CONCLUSÃO

A aloimunização materna que acarreta a DHRN é complexa, pois envolve outros sistemas de grupo sanguíneos, além do sistema Rh. Porém, a aloimunização Rh é a mais comum, podendo ocasionar a morte do bebê durante a gestação, como também após o parto ou causar lesões no sistema nervoso, como paralisia e surdez. A gravidade da hemólise fetal depende diretamente do título de anticorpos IgG anti-D presentes na circulação materna durante a gestação. A aloimunização Rh pode ser evitada pela administração de duas doses de imunoglobulina anti-D, preferencialmente, na 28ª semana de gestação e após o parto. Porém, o maior risco de imunização contra o Rh ocorre durante o parto, no qual apenas 1 mL de eritrócitos fetais é suficiente para promover uma resposta imune humoral na mãe com produção de anticorpos anti-D. Apesar da eficácia da profilaxia, casos de aloimunização Rh ainda ocorrem. Assim, faz-se necessário um maior esforço da sociedade médica para implantar políticas de saúde que fomentem o tema abordado, com campanhas de esclarecimentos e palestras acessíveis para a população em idade fértil realizadas por ligas de obstetrícia.

REFERÊNCIAS

FERNANDES, A. P., de OLIVEIRA SOEIRO, C. M., RIBEIRO, F. A., da SILVA REBELO, K., & de OLIVEIRA G. P. (2021). Prevalência de isoimunização Rh materna em maternidade pública do Amazonas entre 2018 e 2020. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 13(9), e8802-e8802.

IZETBEGOVIC S. Occurrence of ABO and RhD incompatibility with Rh negative mothers. Vol. 25, **Mater Sociomed**. 2013. p. 255–8.

JULIÃO, A. V. B., OLIVEIRA, A. H. P., & SOUSA JÚNIOR, E. M. D. (2020). Prevalência e fatores associados aos anticorpos irregulares em gestantes RHD positivas no agreste de Pernambuco.

JUSTINO, R. G. N., MIGUEL, T. P., dos SANTOS, L. U., & RAMALHO, V. D. (2021). Conhecimento sobre a eritroblastose fetal em grupo de gestantes. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, 3(2), 16-23.

MACEDO, E. E., LIMA, C. B., COELHO, A. V. D., de SOUSA CARMO, R. R., da CRUZ NASCIMENTO, C. L., AMARAL, A. B., & OLIVEIRA, A. T. (2021). Internações hospitalares por doença hemolítica do recém-nascido no estado do Piauí, entre 2014 e 2019. **Research, Society and Development**, 10(17), e45101724240- e45101724240

MOISES, K. J., Jr, & ARGOTI, P. (2012). Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: A Systematic Review. **Obstet Gynecol.**, 120(5), 1132–1139. doi: 10.1097/aog.0b013e31826d7dc1

NARDOZZA LM. Doença hemolítica perinatal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 36/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal) NASSAR GN, WEHBE C. (2022). Erythroblastosis Fetalis. **StatPearls**. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/>

SILVA FILHO, P. S. da P.; LEMOS, A. S.; SANTOS, R. L. dos.; SAMPAIO, Y. R. de P. .; SILVA, C. P. S.; SILVA, F. M. .; PENHA, A. A. G. da .; VIEIRA, L. R.; BASTOS, M. F. L.; TEIXEIRA, L. S. de C.; MARQUES, . L. L. B. L.; SEZERDO, M. C. C.; VASCONCELOS, B. S. V.; CHAGAS, D. B. das; SILVA, T. A. R. P. da .; RIBEIRO, M. G. S.; FARIAS, M. D. dos S. B.; COSTA, T. R. M. .; TERTO, W. D. da S. Hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis): From diagnosis to treatment. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e25911427377, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27377.