

# ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO

## IMMUNE ASPECTS OF DISEASE OF NEWBORN HEMOLYTIC

<sup>1</sup>FURLAN, M. S.; <sup>2</sup>LOPES, N. T.; <sup>3</sup>OLIVEIRA, G. R.; <sup>4</sup>SANCHES, C. P.; <sup>5</sup>GATTI, L. L.  
<sup>1, 2, 3, 4 e 5</sup>Departamento de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

### RESUMO

A Doença Hemolítica do Recém-Nascido é caracterizada pela destruição das hemácias do feto ou recém-nascido por anticorpos maternos que atravessam a barreira placentária, levando à anemia fetal, sendo resultantes da passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação materna, esses eritrócitos são portadores de antígenos de superfície diferente dos maternos. O fator Rh (D) se responsabiliza pela gravidade da doença. Entre as características clínicas da doença, as mais presentes são: anemia leve com ou sem icterícia, sendo de grau leve; anemia grave e icterícia podendo apresentar palidez, edema e hepatoesplenomegalia, de grau moderada; de grau grave, ocorre morte intrauterina por hidropsia fetal e disfunção hepática. No diagnóstico da doença testes sorológicos e clínicos, podem determinar o nível do anticorpo na circulação materna, o potencial do anticorpo como causador da doença hemolítica e a gravidade da destruição dos eritrócitos. A profilaxia da aloimunização se dá com a administração de 300 µg do anticorpo IgG anti-Rh (D) em mulheres Rh negativas. Em todos os sistemas de grupos sanguíneos existe a possibilidade de ocorrer uma incompatibilidade materno-fetal, porém, para que cause DHRN o antígeno deve estar bem expresso nas hemácias do feto, sendo capaz de produzir anticorpo da classe IgG. As primeiras tentativas, mais eficientes, de tratamento do recém-nascido foram através da substituição de seu sangue por outro, compatível com os anticorpos maternos, pois, deste modo evitaria uma excessiva destruição das hemácias fetais compatíveis. É grande importância o conhecimento fisiopatológico e terapêutico na imunização materno fetal pelo fator Rh, além da prevenção, que faz com que ao decorrer dos anos a incidência diminua.

Palavras-chave: Doença. Hemolítica. Recém-Nascido. Antígeno. Anticorpos. Aloimunização.

### ABSTRACT

The Hemolytic Disease of the Newborn is characterized by destruction of red blood cells of the fetus or newborn by maternal antibodies that cross the placenta, leading to fetal anemia and resulting placental passage of fetal erythrocytes into the maternal circulation, these erythrocytes are carriers antigens from different maternal surface. The Rh (D) responsible for disease severity. Among the clinical features of the disease, the more presents are: mild anemia with or without jaundice, and mild; severe anemia and jaundice may present pallor, edema and hepatosplenomegaly, moderate degree; severe degree, occurs intrauterine fetal hydrops and death from liver dysfunction. In the serological diagnosis of the disease and clinical trials can determine the antibody level in the maternal circulation, the potential of the antibody to cause hemolytic disease and the severity of the destruction of erythrocytes. Prophylaxis of alloimmunization to the administration of 300µg of IgG anti-Rh (D) in Rh-negative women. In all systems of blood groups is possible in a fetal-maternal incompatibility occurs, however, to cause the antigen HDN should be well expressed in fetal erythrocytes, being able to produce antibody of the IgG class. Early attempts, more efficient treatment of newborns were by replacing their blood secondly, compatible with maternal antibodies, it therefore avoid excessive destruction of red blood cells fetal compatible. It is very important pathophysiological and therapeutic knowledge in fetal maternal immunization to the Rh factor, in addition to prevention, which causes over the years to decrease the incidence.

**Keywords:** Disease. Hemolytic. Newborn. Antigens. Antibodies. Alloimmunization.

## INTRODUÇÃO

A Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN) também conhecida por Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) e Eritroblastose Fetal, é caracterizada pela destruição das hemácias do feto ou recém-nascido por anticorpos maternos que atravessam a barreira placentária, levando à anemia fetal (MANOLO, et al., 2004).

Essa doença é resultante da passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação materna, sendo portadores de antígenos de superfície diferente dos maternos. Na primeira exposição a um antígeno eritrocitário o sistema imune materno produz anticorpos do tipo IgM, que não possuem potencial para atravessar a barreira placentária, já na segunda exposição a esse antígeno, começa uma grande produção de anticorpos IgG, que possuem baixo peso molecular, e grande potencial para atravessar a barreira placentária, se ligando a eritrócitos fetais, levando-os à destruição pelo sistema reticulo endotelial (MANOLO, et al., 2004).

A história das manifestações patológicas do recém-nascido ligadas à isoimunização feto-materna teve início no decurso dos primeiros anos do século passado (SILVA, 2011).

Até 1963, fetos imaturos que desenvolvessem hidropisia em virtude da isoimunização estavam praticamente condenados ao óbito intrauterino. Liley (1963) ao introduzir um método indireto de rastreamento do grau de anemia fetal por meio da espectrofotometria do líquido amniótico inaugurou uma nova era na propedêutica da DHPN, logo seguida pela possibilidade de terapêutica intrauterina mediante transfusão intraperitoneal guiada por fluoroscopia (LILEY, 1963). Daffos et al. (1983) descreveram a coleta de sangue do cordão umbilical por agulha fina guiada por ultrassom em 66 fetos de gestantes acometidas por toxoplasmose. Esse procedimento (cordocentese) passou a permitir a avaliação direta do grau de anemia fetal no sangue do cordão umbilical, além de ter-se tornado a via preferencial para a terapêutica nos casos graves de DHPN (BANG et al., 1982).

A DHRN por incompatibilidade ao sistema sanguíneo ABO, esta entre os problemas resultantes da incompatibilidade sanguíneo-fetal, e vem assumindo papel importante devido a sua incidência elevada e a diminuição da incidência da incompatibilidade Rh (CIANCIARULLO et al., 2001).

Entre as Doenças Hemolíticas do Recém-Nascido, destaca-se a do fator Rh, do sistema sanguíneo Rhesus, responsável pela gravidade da doença. Quando uma mulher Rh-D negativa fica grávida com um feto Rh-D positivo, eritrócitos fetais Rh-D

positivos entram na circulação materna, geralmente durante o parto ou no terceiro trimestre, e sensibilizam a mãe, formando anticorpos anti-D. A mãe também pode ser sensibilizada por abortamento anterior, amniocentese ou outro traumatismo placentar e transfusão de sangue. Se o pai for heterozigoto para o antígeno D (D/d), há 50% de probabilidade de o feto ser Rh-D positivo. O anticorpo anti-D é o responsável pela maioria dos casos graves de DHRN, embora anti-c, anti-E, anti-K e um amplo espectro de anticorpos sejam encontrados em casos ocasionais (SILVA, 2011).

Segunda Silva (2011), entre as características clínicas da DHRN, as mais presentes são, anemia leve com ou sem icterícia, sendo de grau leve; anemia grave e icterícia podendo apresentar palidez, edema e hepatoesplenomegalia, de grau moderada; de grau grave, ocorre morte intrauterina por hidropsia fetal e disfunção hepática.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi abordar o mecanismo da DHRN pelo fator Rh com base em sua clínica e hemoterapia, abordando aspectos imunológicos, doenças e diagnósticos da Doença Hemolítica do Recém-Nascido.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para elaboração da pesquisa foi realizado uma revisão sistemática, a partir de base de dados como: PubMed (U.S. National Library of Medicine), MedLine (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Eletronic Library Online). Durante a busca nas bases de dados, foram utilizados os descritores: *doença, hemolítica, recém-nascido, antígeno, anticorpos, aloimunização*. Para seleção dos artigos não foram utilizados filtros de data.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da DHRN pode ser realizado tanto no período gestacional como após o nascimento. Testes sorológicos e clínicos, quando realizados nos momentos adequados durante a gravidez, podem determinar, precisamente, o nível do anticorpo na circulação materna, o potencial do anticorpo como causador da doença hemolítica e a gravidade da destruição dos eritrócitos. Logo no início pré-natal, a gestante deve ser avaliada quanto à história familiar de desordens hemorrágicas ou

de transfusão sanguínea. Testes de laboratório de rotina devem incluir a determinação da hemoglobina/hematócrito, tipagem ABO e Rh (D), uma procura de anticorpos e hemoglobinopatias em populações de alto risco. O PAI (Pesquisa de Anticorpos Irregulares) ou Coombs indireto é realizado para detectar aloanticorpos, da classe IgG, que têm importância clínica e reagem a 37°C na fase de antiglobulina. Quando o resultado do PAI for negativo, é recomendável que o teste seja repetido entre a 20ª e 24ª semana de gestação e, novamente, por ocasião do parto. Para um resultado positivo, segue-se a identificação (especificidade) do anticorpo irregular através do painel de hemácias. Muitas mulheres grávidas Rh negativas possuem anti-D fracamente reativo, particularmente durante o terceiro trimestre (SILVA, 2011).

### **Profilaxia**

Segunda Silva (2011) para a profilaxia da aloimunização deve-se administrar em mulheres Rh (D) negativas ainda não imunizadas, após o parto de filho Rh (D) positivo, a dose de 300 µg do anticorpo IgG anti-Rh (D), devendo receber essa dose na 28ª semana de gestação, repetindo após 12 semanas. Quando houver suspeita de hemorragia é necessário o ajuste da dose, caso a hemorragia for superior a 30ml. Após amniocenteses e abortos ocorridos antes do primeiro trimestre, deve-se administrar uma dose de 50 µg.

### **Patogenia**

A DHRN é causada pela incompatibilidade sanguínea materno fetal, onde os anticorpos passando para o feto vão fixar-se nas hemácias fetais e causar hemólise e dependendo da intensidade é condicionada os diferentes quadros clínicos da doença. Para que ocorra há necessidade da existência de incompatibilidade materno-fetal, aloimunização materna específica para determinado antígeno fetal e passagem de anticorpos para o organismo fetal (JUNQUEIRA, 1991).

Em todos os sistemas de grupos sanguíneos existe a possibilidade de ocorrer uma incompatibilidade materno-fetal, porém, para que cause DHRN o antígeno deve estar bem expresso nas hemácias do feto, sendo capaz de produzir anticorpo da classe IgG (JUNQUEIRA, 1991).

Na aloimunização de gestantes observou-se a influencia do sistema ABO, pela diminuição da prole dos casais ABO incompatíveis quando comparados com os ABO compatíveis, atribuindo essa diminuição a um abortamento no inicio da

gestação. Posteriormente verificou-se que a aloimunização aos antígenos Rh era mais frequente entre os casais ABO compatíveis do que entre os ABO incompatíveis, ocorrendo uma competição entre os antígenos ABO e Rh (D), pois sendo os antígenos A e B mais fortes que o Rh, o organismo produz os anticorpos anti A e anti B, ficando os anti Rh suprimidos (JUNQUEIRA, 1991).

Na passagem dos anticorpos maternos para o feto, as imunoglobulinas IgG passam ativamente da circulação materna para a circulação do feto. Após o reconhecimento e a ligação a IgG é lavada para o interior do trofoblasto pela formação de um vacúolo endocítico que a leva até o para a circulação fetal (JUNQUEIRA, 1991).

## **Tratamento**

O tratamento da DHRN passou por várias etapas de acordo com os conhecimentos do momento, e visaram a evitar que a anemia e/ou a icterícia e suas consequências, levassem o conceito a morte ou a sequelas neurológicas incapacitantes (JUNQUEIRA, 1991).

Já no início do tratamento da DHRN, Levine et al., (1941) notaram que os recém-nascidos se beneficiavam mais com a transmissão de sangue Rh negativo. As primeiras tentativas, mais eficientes, de tratamento do recém-nascido foram através da substituição de seu sangue por outro, compatível com os anticorpos maternos, pois, deste modo evitaria uma excessiva destruição das hemácias fetais compatíveis.

Surgiram, então, as técnicas de transfusão de substituição, também, chamada de exsanguineotransfusão, processo terapêutico utilizado por HART, em 1925, para casos de intoxicação aguda. Inicialmente, as técnicas propostas exigiam que a retirada do sangue fetal e administração do sangue do doador fossem feitas por duas vias diferentes. Na de WALLERSTEIN (1946), a retirada era feita através do seio longitudinal venoso superior e a administração em uma veia periférica do braço ou do pé; na técnica de WIENER E WEXLER (1946) a sangria era feita através da artéria radial e a administração em uma veia, preferencialmente, a safena interna. Os inconvenientes destas técnicas são: a necessidade de duas vias, com sacrifício para integridade do recém-nascido, e a dificuldade de controle do volume retirado e do injetado.

Diamond (1946) introduziu a cateterização da veia umbilical com uma cânula metálica, portando em seu interior um tubo de polietileno, que permitia a retirada e administração simultaneamente, através dela. Logo, esta técnica tornou-se a preferida, pois, respeita a integridade anatômica do recém-nascido, é de simples execução, dispensa a heparinização, e permite um melhor controle do sangue injetado e do retirado. Este processo tornou-se o clássico para o tratamento dos recém-nascidos afetados pela DHRN, e é o usado até hoje.

Resolvido o problema do tratamento dos recém-nascidos, uma nova etapa foi estabelecida pela necessidade de recuperar os fetos gravemente afetados, que geralmente, morriam intra-útero, e o grande passo foi dado por LILEY (1963) com a introdução da transfusão intrauterina. O método iniciou-se de um acidente amniocentese, no qual a agulha foi introduzida no abdômen do feto, do qual retirou um líquido amarelado sem que houvesse dano para o feto. Então, introduziu sangue por via intraperitoneal, o que foi feito com sucesso. A partir de 1976, HOBBS e cols., utilizaram a ultrassonografia dinâmica para adjuvar a realização das transfusões intrauterinas, com resultados superiores ao método tradicional, vez que é possível acompanhar a trajetória da agulha, sua correta localização no organismo fetal e facilitar a administração das hemácias, evitando-se as lesões maternas e fetais (JUNQUEIRA, 1991).

Novo passo foi dado por RODECK et al., (1981), usando a fetoscopia, que lhes permitiu realizar transfusões intrauterinas, diretamente nos vasos do cordão umbilical. Esta técnica difundiu-se e foi simplificada por GRANNUM (1986) que dispensou o fetoscópio, e puncionou os vasos do cordão com agulha fina, 22-25 gauge.

Por outro lado, várias tentativas de tratar-se a gestante foram feitas visando a evitar a passagem do anticorpo para o feto ou de sua neutralização através de haptenos Rh. Também, a antecipação do parto para evitar-se a ação prolongada dos anticorpos sobre as hemácias fetais foi recomendada. Mas, todos eles foram frustrantes, e alguns poucos podem ser considerados como recursos coadjuvantes.

A transfusão intrauterina T.I.U. foi o recurso terapêutico proposto por LILEY, em 1963, para tentar recuperar os fetos precoce e intensamente anêmicos e/ou os hidróticos, os quais, geralmente, faleciam intrauterinamente. A T.I.U. visa combater a anemia grave do conceito pela reposição de hemácias altamente concentradas, compatíveis com o soro materno e isentas de outras células sanguíneas, administradas

no peritônio (técnica de Liley) ou injetadas diretamente na circulação do feto (técnica de Rodeck), que serão absorvidas em ambos os procedimentos, determinando aumento de seus níveis sanguíneos em hemácias, hemoglobina e hematócrito, permitindo desse modo o seu desenvolvimento até que haja viabilidade de nascer e poder ser convenientemente tratado (JUNQUEIRA, 1991).

Ambos os métodos são complexos, exigem aparelhagem sofisticada e uma equipe médica harmônica e adestrada (obstetra, ultrassonografista e hemoterapeuta) com conhecimento completo dos problemas que possam ocorrer e disponha dos meios de resolvê-los. Apesar de todos esses problemas, é insubstituível quando corretamente indicada e realizada, como demonstram os resultados obtidos nos diversos centros que a praticam (JUNQUEIRA, 1991).

## CONCLUSÃO

Através desse estudo, pode se concluir, que a Doença Hemolítica do Recém-Nascido é uma doença hemolítica grave em relação com outros antígenos eritrocitários, sendo que a incompatibilidade pelo fator Rh (D) a mais comum. A DHRN pode causar a morte do bebê durante a gravidez ou após o parto. Em casos extremos em que não há morte da criança, poderão ocorrer lesões no sistema nervoso, acarretando numa paralisia, deficiência mental, surdez, entre outras ocorrências, como a icterícia, sendo de grande importância o conhecimento fisiopatológico e terapêutico na imunização materno fetal pelo fator Rh, além da prevenção, que faz com que ao decorrer dos anos a incidência diminua. O estudo enfatiza o diagnóstico, profilaxia, patologia e o tratamento da DHRN causada pelo anti-D.

## REFERÊNCIAS

- BANG, J.; BOCK, J.E.; TROLLE, D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. **Br Med J**, v. 284, p. 373-374, 1982.
- CIANCIARULLO, M. A.; CECCON, M. E. J.; VAZ, F. A. C. Doença hemolítica neonatal: antígenos e anticorpos envolvidos. **Pediatria**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 251-257, 2001.

DAFFOS, F.; CAPELLA-PAVLOSKY, M.; FORESTIER, F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. **Prenat Diagn**, v. 3, p. 271-277, 1983.

DIAMOND, L. K. Erythroblastosis foetalis or hemolytic disease of the newborn. **Proc. Roy. Soc. Med.** v. 40, p. 546, 1946.

GRANUM, P. A.; COPEL, J. A.; PLAXE, S. C.; et al. In útero exchange transfusion by direct intravascular injection in severe erythroblastosis fetalis. **N. Engl. J. Med** v. 314, p. 1431-1434; 1986.

JUNQUEIRA, P. C. **Doença Hemolítica Perinatal**. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 1ª edição. Editora Andrei. 1991.

LEVINE, P.; KATZIN, E. M.; BURNHAM, L. The role of iso-immunization on the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. **AmJ. Obstet. Gynecol** 42: 925; 1941.

LILEY, A. W. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. **Br Med J**, v. 2, p. 1107, 1963.

MANOLO, J.; NABAIS, I.; COHEN, Á.; FRAGA, G.; GONÇALVES, S. Doença Hemolítica do Recém Nascido. **Consensos em Neonatologia**, p 139-142; 2004.

RODECK, C.H.; NICOLAIDES, K.H.; WARSOFF, S.L.; et al. Directed intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus immunization. **Lancet** 652; 1981.

SILVA, F. P. A abordagem clínica e hemoterápica na doença hemolítica do recém-nascido Rh. **Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**, v. 2; p 14, 2011.

WALLERSTEIN, H. Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of blood of newborn infant. **Science** 103:583; 1946.

WIENER, A. S.; WEXLER, I. B. Use of heparin when performing exchange-transfusion in newborn infant. **J. Lab. Clin. Med.** v. 31, p. 1016, 1946.