

Doença hemolítica do feto e do recém nascido por aloimunização Rh: Uma revisão de literatura

Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh alloimmunization: A literature review

Enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido por aloinmunización Rh: Una revisión de la literatura

Recebido: 19/06/2024 | Revisado: 27/06/2024 | Aceitado: 28/06/2024 | Publicado: 01/07/2024

Íris Letícia Santos Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6530-1653>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: irisleticia2205@gmail.com

Luana Beatriz da Silva Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2308-8031>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: luanapaiva0401@gmail.com

Ana Paula Barreto Prata Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9635-2042>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: anapratta@hotmail.com

Weber de Santana Teles

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1770-8278>
Centro de Hemoterapia de Sergipe, Brasil
E-mail: arteecura@hotmail.com

Max Cruz da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6944-5986>
Faculdade Pio Décimo, Brasil
E-mail: maxlfi@hotmail.com

Fernanda Kelly Fraga Oliveria

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9094-6128>
Centro de Hemoterapia de Sergipe, Brasil
E-mail: fernanda.fraga@fsph.se.gov.br

Ádamo Newton Marinho Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4699-9413>
Centro de Hemoterapia de Sergipe, Brasil
E-mail: adamonewtonmarinhoandrade@gmail.com

Sérgio Silva Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-4295>
Centro de Hemoterapia de Sergipe, Brasil
E-mail: sergiosoliveira11@gmail.com

Mariamália Newton Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0337-3510>
Centro de Hemoterapia de Sergipe, Brasil
E-mail: mnandradenewton7@gmail.com

Resumo

A aloimunização é a produção de anticorpos contra antígenos considerados não próprios, reação observada principalmente em pacientes politransfundidos e em gestantes. Quando relacionada a gravidez, as consequências da isoimunização dependem de diversos fatores, tendo como o principal a incompatibilidade antigênica, devido à presença de diferentes substâncias existentes nas superfícies das hemácias do feto e da mãe. O presente estudo teve como objetivo realizar a caracterização da Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido em decorrência da aloimunização por incompatibilidade Rh. Tratou-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de: Artigos científicos, revistas virtuais, pesquisas bibliográficas e em bases de dados, tais como Scielo e Google acadêmico, sendo estes coletados entre 2015 a 2024, nos idiomas português e inglês. Com base na análise das informações obtidas através dos estudos selecionados, foram categorizadas as seguintes temáticas: Frequência fenotípica segundo o sistema Rh; Incidência da Aloimunização; Prevalência de casos da Doença Hemolítica do feto e do recém-nascido; Utilização da Imunoglobulina anti-D em gestantes Rh negativo; Eficácia das medidas de tratamento; E a importância do diagnóstico precoce e assistência adequada. A elaboração do presente trabalho evidenciou que a Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido é uma patologia de alta complexidade e a sua

caracterização apresenta uma significativa relevância para a população, diante do seu grau de severidade caso não seja precocemente diagnosticada e tratada.

Palavras-chave: Isoimunização Rh; Sistema do Grupo Sanguíneo Rh-Hr; Incompatibilidade de Grupos Sanguíneo; Sangue.

Abstract

Alloimmunization is the production of antibodies against antigens considered non-self, a reaction observed mainly in patients who have received multiple transfusions and in pregnant women. When related to pregnancy, the consequences of isoimmunization depend on several factors, the main one being antigenic incompatibility, due to the presence of different substances on the surfaces of the red blood cells of the fetus and the mother. This was a narrative literature review, carried out through: Scientific articles, virtual journals, bibliographic research and databases, such as Scielo and Google Scholar, collected between 2015 and 2024, in Portuguese and English. Based on the analysis of the information obtained through the selected studies, the following themes were categorized: Phenotypic frequency according to the Rh system; Incidence of Alloimmunization; Prevalence of cases of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn; Use of anti-D Immunoglobulin in Rh-negative pregnant women; Effectiveness of treatment measures; And the importance of early diagnosis and adequate care. The preparation of this work showed that Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn is a highly complex pathology and its characterization has significant relevance for the population, given its degree of severity if not diagnosed and treated early.

Keywords: Rh Isoimmunization; Rh-Hr Blood Group System; Blood Group Incompatibility; Blood.

Resumen

La aloinmunización es la producción de anticuerpos contra antígenos considerados no propios, reacción que se observa principalmente en pacientes politransfundidos y mujeres embarazadas. En relación con el embarazo, las consecuencias de la isoimmunización dependen de varios factores, el principal de los cuales es la incompatibilidad antigénica, debido a la presencia de diferentes sustancias en la superficie de los glóbulos rojos del feto y de la madre. El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar la Enfermedad Hemolítica del Feto y del Recién Nacido como consecuencia de la aloinmunización por incompatibilidad Rh. Se trató de una revisión narrativa de la literatura, realizada a través de: Artículos científicos, revistas virtuales, investigaciones bibliográficas y bases de datos, como Scielo y Google Scholar, recopiladas entre 2015 y 2024, en portugués e inglés. A partir del análisis de la información obtenida a través de los estudios seleccionados, se categorizaron los siguientes temas: Frecuencia fenotípica según el sistema Rh; Incidencia de aloinmunización; Prevalencia de casos de Enfermedad Hemolítica del feto y del recién nacido; Uso de inmunoglobulina anti-D en mujeres embarazadas Rh negativo; Efectividad de las medidas de tratamiento; Y la importancia del diagnóstico precoz y la asistencia adecuada. La elaboración de este trabajo demostró que la Enfermedad Hemolítica del Feto y del Recién Nacido es una patología de alta complejidad y su caracterización tiene significativa relevancia para la población, dado su grado de severidad si no se diagnostica y trata tempranamente.

Palabras clave: Isoimmunización Rh; Sistema de Grupo Sanguíneo Rh-Hr; Incompatibilidad de Grupo Sanguíneo; Sangre.

1. Introdução

A aloimunização eritrocitária é o resultado de uma reação imunológica, em que ocorre a produção de anticorpos quando o indivíduo é exposto a antígenos não próprios, reação observada principalmente em pacientes politransfundidos e em gestantes. O número de transfusões recebidas, diferenças antigênicas, resposta imune do receptor e imunogenicidade do antígeno são alguns fatores que induzem uma maior taxa de aloimunização (De Oliveira & Ido, 2020). Quando relacionada a gravidez, as consequências da isoimunização dependem do tipo de anticorpo, quantificação e afinidade pelo antígeno correspondente, tendo como principal fator a incompatibilidade antigênica, devido à presença de diferentes substâncias presentes nas superfícies das hemácias do feto e da mãe (Soares et al., 2022).

Na superfície dos glóbulos vermelhos, são encontradas uma grande variedade de antígenos, que apresentam divergências estruturais e funcionais específicas (Santos et al., 2022). A variedade e individualidade antigênica estão diretamente associadas à diversidade de genes envolvidos na síntese protéica, sendo o principal iniciador para criação de anticorpos irregulares presentes no plasma de pacientes que sofreram aloimunização. De acordo com a Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT), já são reconhecidos 363 antígenos eritrocitários, dos quais 322 são classificados em 38 sistemas distintos e os demais estão em alta ou baixa frequência, coleção ou série. Dentre os principais antígenos encontrados

estão: os do sistema ABO, Rhesus (Rh), Kell, Duffy, MNS e Diego; sendo os do sistema ABO e Rh os considerados mais imunogênicos (De Oliveira & Ido, 2020).

Através do estímulo desses antígenos, são produzidos anticorpos que podem ser classificados em regulares e irregulares. São reconhecidos como anticorpos regulares aqueles que são produzidos de forma natural, encontrados em indivíduos que nunca tiveram contato com antígenos não próprios, decorrente de transfusões, gravidez ou vacinação, a maior parte destes estão relacionados à resposta imune primária, pertencente à classe IgM. Já os classificados como irregulares, são produzidos mediante uma reação imunológica contra um agente estranho, são causadas pelo contato com antígenos eritrocitários, mediados pelas imunoglobulinas da classe IgG, capazes de atravessar a barreira placentária e provocar graves reações hemolíticas (Santos et al., 2022).

Tem-se como exemplo decorrente da produção de anticorpos irregulares, a Doença hemolítica do feto e do recém-nascido (DHFRN). A DHFRN, também chamada de Eritroblastose fetal, é uma patologia de origem imunológica que resulta na hemólise das células do feto e/ou recém-nascido, decorrente da presença de anticorpos irregulares existentes na circulação materna, anticorpos esses pertencentes as imunoglobulinas da classe IgG, através dessa reação hemolítica provoca-se no feto e/ou recém-nascido quadros de anemia e hiperbilirrubinemia. Essa reação imunológica é provocada através da diferença antigênica das substâncias encontradas na superfície dos eritrócitos do feto, que apresentam origem exclusivamente paterna, assim, sendo incompatíveis com as encontradas nas células maternas (Teixeira, 2023).

A predominância de casos graves da Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido ocorre em decorrência da destruição das hemácias do feto por anticorpos anti-D maternos. Uma gestante RhD negativo pode ser sensibilizada facilmente, caso o feto apresente em suas células o antígeno D. Quando ocorre a primeira exposição materna ao sangue Rh positivo fetal, inicia-se a resposta imune primária e a produção de anticorpos do tipo IgM, porém essas imunoglobulinas não apresentam a capacidade de atravessar a barreira placentária, não apresentando assim tantos riscos na primeira gestação (Mota et al., 2020).

Contudo, quando exposta uma segunda vez ao mesmo antígeno Rh positivo, o sistema imunológico desencadeia uma resposta mais rápida, devido a presença de anticorpos IgG na corrente sanguínea materna, advinda da primeira gestação. Essas imunoglobulinas apresentam uma alta capacidade de penetração placentária, assim, ocorrendo a ligação do IgG com os eritrócitos fetais (Santos et al., 2022).

Depois do sistema ABO, o sistema Rh é considerado o mais importante dentre os sistemas sanguíneos, sendo de extrema importância na área transfusional, assim como na Doença Hemolítica do Feto e Recém Nascido, sendo o principal causador desta patologia, como também o meio de identificação para a sua prevenção (Pereira & Siebert, 2020). Nesse contexto, a aloimunização RhD presente na DHFRN, a depender do caso, pode apresentar diversas complicações, resultando até mesmo em morte fetal (Cruz et al., 2021).

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi realizar a caracterização da Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido em decorrência da aloimunização por incompatibilidade Rh, analisando a etiologia e fisiopatologia da aloimunização materno-fetal, a fim de identificar medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa, os trabalhos de revisão narrativa são consideradas publicações amplas e apropriadas com a finalidade de expor e discutir um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual (Bernardo et al., 2004)

Foi realizado levantamento das informações relevantes à temática escolhida em: Artigos científicos, revistas virtuais, pesquisas bibliográficas e em bases de dados, tais como Scielo e Google acadêmico, sendo estes coletados entre 2015 a 2023, considerando artigos publicados nos idiomas português e inglês.

A construção deste trabalho foi realizada entre os meses de março a junho de 2024. Baseado na questão norteadora: Ocorrência da Doença Hemolítica do feto e do recém-nascido provocada por aloimunização Rh.

Vários termos foram utilizados para a pesquisa, tais como: Aloimunização (Alloimmunization), Doença Hemolítica Perinatal (Perinatal Hemolytic Disease), eritroblastose fetal, Doença Hemolítica do feto e do recém-nascido, isoimunização, eritrócitos, sistema Rh, incompatibilidade Rh e gestação. Foi utilizado como critério de exclusão os artigos que foram publicados antes de 2019, abrindo exceção apenas para um livro científico que foi publicado no ano de 2015.

3. Resultados

Essa revisão identificou uma homogeneidade de evidências sobre a importância da caracterização da Aloimunização Rh na DHFRN, como resultado da sensibilização materna por eritrócitos fetais. Apresentando uma grande relevância clínica por provocarem casos hemolíticos e fatores de risco para o feto ou recém-nascido.

3.1 Conceito e etiologia da aloimunização

A aloimunização eritrocitária ocorre devido a produção de anticorpos, mediante uma exposição da gestante, no caso da DHFRN, a antígenos não próprios, em que células apresentam em sua superfície substâncias exclusivamente paternas, resultando em uma reação imunológica (Ceixeta & Silva, 2020). Essa reação pode ser observada tanto durante a gestação quanto no puerpério, em que pode haver descolamento placentário e hemorragia uterina, podendo levar ao contato dos eritrócitos da mãe com os do feto. Como também, em casos de pacientes politransfundidos que apresentem hepatopatias, doenças renais e hematológicas (Cruz et al., 2021).

A isoimunização é uma importante complicação transfusional, quando exposto a essas substâncias anti eritrocitárias o sistema imunológico do indivíduo identifica os eritrócitos transfundidos como agentes estranhos, ativando as células B, ocorrendo uma resposta imune específica a eles (De Oliveira & Ido, 2020). Quando ativadas, as células B produzem e secretam anticorpos da classe IgM, como resposta primária contra o antígeno eritrocitário, o qual não consegue atravessar a barreira placentária por apresentar um alto peso molecular.

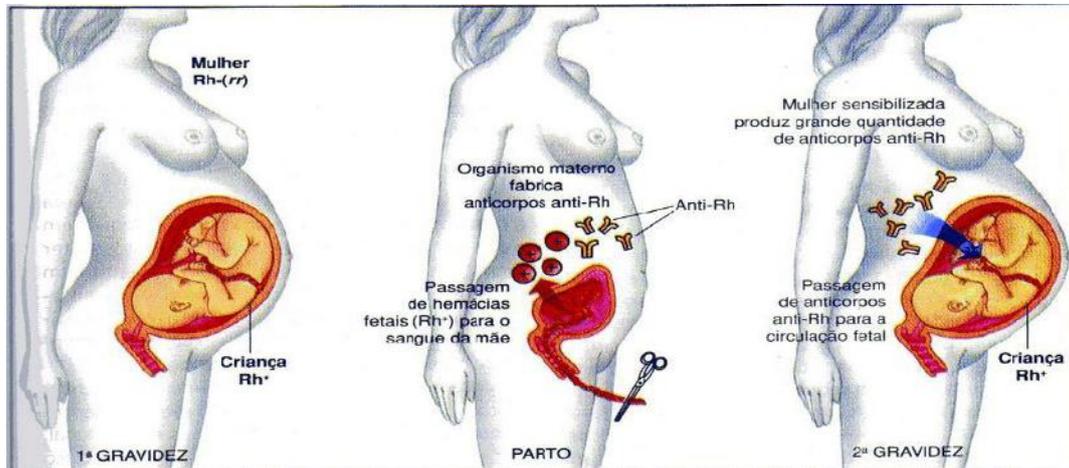
Quando exposto uma segunda vez ao mesmo antígeno, o indivíduo expressará uma resposta imune mais rápida, devido ao estímulo das células de memória, diante da produção de anticorpos da classe IgG, que são pequenas imunoglobulinas com baixo peso molecular, que conseguem facilmente cruzar a barreira placentária, ligando-se aos antígenos presentes nos eritrócitos fetais, levando a um quadro de hemólise (Alves, 2022).

Decorrente da produção dos anticorpos da classe IgG e a sua alta capacidade de penetração placentária, pode resultar na ocorrência de algumas patologias, tais como a Doença Hemolítica do Feto e do recém-nascido (DHFRN). Consta na literatura como primeiro relato histórico desta doença o caso descrito pela parteira francesa Loyse Bourgeois em 1609, onde realizou um parto gemelar em que um dos recém nascidos apresentou um quadro de edema generalizado e hidropsia, levando-o a óbito; após três dias, o segundo gemelar também veio a falecer, porém, por um quadro de icterícia severa. No entanto, o caso foi esclarecido somente em 1950 (Alves, 2022).

Casos da Doença Hemolítica Perinatal ocorrem em sua maioria em mães que apresentam Rh negativo, quando as células destas entram em contato com células fetais, que contêm em sua superfície antígenos exclusivamente paternos, resulta em uma reação imunológica iniciando a formação de aloanticorpos contra esses agentes estranhos em seu organismo, pois a

presença de antígenos D e anticorpos anti-D em uma mesma pessoa pode levar a quadros hemolíticos, devido a incompatibilidade do sistema Rh, como demonstrado na Figura 1 (Myle & Al- Khattabi, 2021).

Figura 1 - Esquema de aloimunização por incompatibilidade Rh.



Fonte: Alves (2022).

3.2 Fisiopatologia da Doença hemolítica do feto e do recém-nascido

A DHFRN é caracterizada pela sintomatologia decorrente da anemia hemolítica, icterícia, hidropsia fetal, hepatoesplenomegalia, podendo levar a óbito. Fisiologicamente, no período gestacional e no puerpério, quando eritrócitos fetais expressam determinados antígenos e entram em contato com a corrente sanguínea materna, tem como consequência a produção de aloanticorpos (Fernandes et al., 2023).

Após a formação destes aloanticorpos, a patologia começa mediante o ataque às hemácias fetais devido a essa incompatibilidade Rh com as células maternas. Quando a circulação do feto é atingida, há a união dos aloanticorpos a superfície das hemácias que expressam esse antígeno específico, com isso, as hemácias sensibilizadas são identificadas pelos macrófagos do Sistema Retículo Endotelial, assim, dando início ao processo de fagocitose deste complexo antígeno-anticorpo (Cruz et al., 2021).

Esses casos hemolíticos não são observados com frequência em mães negativas que estão passando pela primeira gestação, pois a primeira exposição a esse antígeno Rh +, como já foi mencionado, resulta na produção de anticorpos IgM. Contudo, em uma segunda gestação e, conseqüentemente, uma segunda exposição ao mesmo antígeno anti eritrocitário específico, são produzidos anticorpos da classe IgG, que por apresentarem uma alta capacidade de penetração placentária podem atingir as membranas eritrocitárias do feto, ocasionando o surgimento da hemólise e outras complicações, como a icterícia e hidropsia fetal (Myle, Al- Khattabi, 2021).

3.3 Importância do sistema Rh

O fator Rhesus (Rh), dentre os sistemas sanguíneos, é considerado o segundo mais importante e o mais complexo nos termos transfusionais, antecedido pelo sistema ABO. Esse sistema foi descoberto em 1940 por Karl Landsteiner e Alex Wiener, contudo, foi observado pela primeira vez em 1939, por Philip Levine e Rufus Stetson, resultante de um caso de DHFRN. Em que foi realizada uma transfusão sanguínea em uma mulher após o parto, tendo como doador o seu marido, que apresentava compatibilidade ABO, no entanto, a mesma apresentou uma grave reação transfusional, sugerindo que havia sido imunizada pelas células do feto durante a gestação, células estas que expressavam antígenos Rh apenas de origem paterna (Pereira & Siebert, 2020).

O sistema Rhesus é formado por antígenos altamente imunogênicos, que apresentam uma maior capacidade de produção de anticorpos, sendo o antígeno D o principal causador de patologias relacionadas ao Rh (SIMÃO et al., 2021). Já foram catalogados mais de 49 diferentes antígenos presentes neste sistema, antígenos esses envolvidos em casos de reações transfusionais severas, anemias hemolíticas e na DHFRN, sendo o Anti-D o principal responsável por esses quadros. Depois do antígeno D, o antígeno c é o considerado mais imunogênico, seguido, respectivamente, pelos antígenos E, C e, por fim, o antígeno e (Siqueira et al., 2022).

3.4 Diagnóstico da aloimunização na DHFRN

É de extrema importância a realização de exames durante a gestação, visando a prevenção, identificação e correção de possíveis anormalidades que possam afetar a mãe e o feto (Silva et al., 2022). O diagnóstico da DHFRN pode ser feito através de exames clínicos, laboratoriais, por meio de ultrassonografias e também após o nascimento. No exame clínico, questiona-se o tipo sanguíneo tanto da mãe quanto do pai, sendo o ponto de partida para as demais análises. Os laboratoriais, são feitos através da realização de testes, como: Tipagem sanguínea, para determinação e confirmação do grupo sanguíneo materno e paterno; teste de Coombs Indireto e Coombs Direto, para pesquisa antigênica (Caixeta & Silva, 2020).

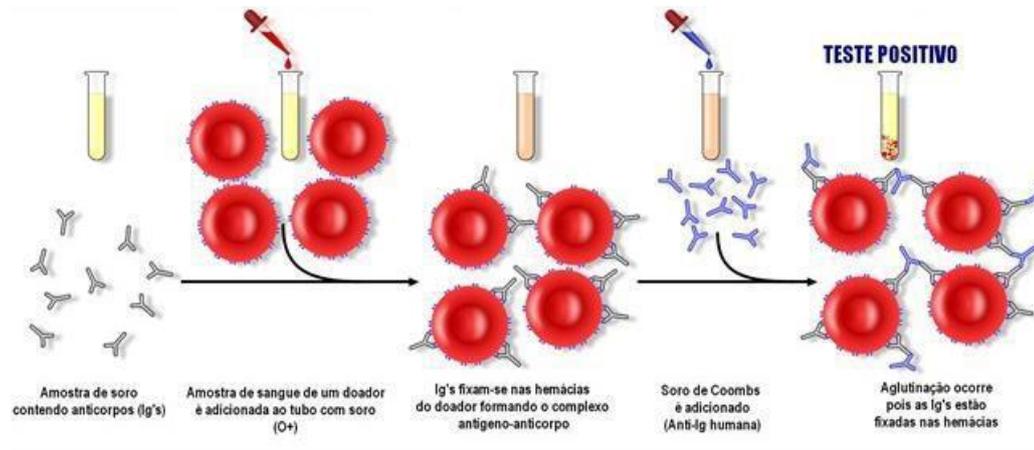
Nos exames de imagem, por ultrassonografia, é realizada a análise da placenta, do volume do líquido amniótico e detecção de alguma anormalidade no crescimento do abdômen e do feto. Ainda nos exames ultrassonográficos, há o Doppler, que realiza a medição do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média para o diagnóstico da anemia fetal. Com o auxílio da ultrassonografia, também é feita a Amniocentese e a Cordocentese, a Amniocentese consiste na punção do líquido amniótico, visando identificar o índice hemolítico intrauterino e verificar os níveis de bilirrubina, observando se houve consequências para o feto. Já a Cordocentese, há a retirada de uma amostra de sangue fetal diretamente do cordão umbilical, para investigação hematológica e bioquímica do sangue do feto, método auxiliado por ultrassonografia durante o andamento da punção para a coleta da amostra (Cruz et al., 2021).

Quanto ao teste de Kleihauer-Betke, este é considerado um método quantitativo padrão em casos de incompatibilidade RhD ou quando há hemorragias uterina significativas. Teste realizado preferencialmente a partir da 20ª semana de gestação, devido às maiores chances de ocorrer hemorragia feto-materna durante esse período, tendo como objetivo determinar a dosagem de Imunoglobulina anti-D que deverá ser administrada em mães RhD negativo. Método também utilizado na diferenciação do tipo de hemoglobina, podendo ser fetal ou adulta, através da resistência à eluição ácida desenvolvida pelas hemácias que apresentam hemoglobina fetal (Alves, 2022).

3.5 Testes de Coombs Indireto e Coombs Direto

No diagnóstico laboratorial, é tido como primeira escolha a execução do teste de Coombs Indireto, também conhecido como Teste de Antiglobulina Indireto (TAI). Método realizado em gestantes que apresentam fator Rh negativo, este tem como objetivo a detecção de anticorpos irregulares presentes na corrente sanguínea materna (Silva et al., 2022). Considera-se uma reação positiva, quando é observada a hemaglutinação ou hemólise em qualquer uma das etapas que estão demonstradas na Figura 2 indicando a presença de anticorpos que podem ser de origem natural, aloanticorpos ou autoanticorpos (Castilho et al., 2015).

Figura 2 – Teste de Coombs indireto.

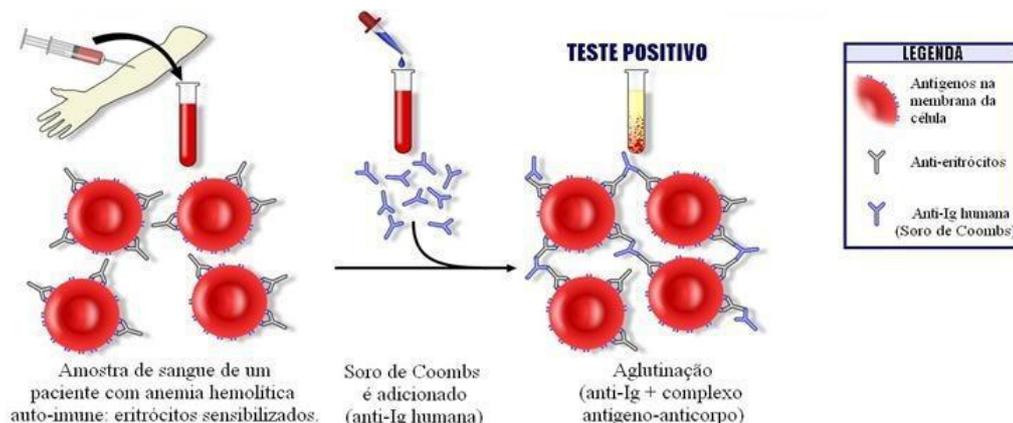


Fonte: Adaptado de www.biomedicinapadiao.com.br

Após a realização do teste de Coombs Indireto, é feita a identificação dos anticorpos através de um Painel antigênico de hemácias. Em casos de reações positivas, apresenta aglutinação devido a formação do complexo antígeno-anticorpo (Cruz et al., 2021).

Já o teste de Coombs Direto, ou TAD, é responsável pela detecção de anticorpos ou complemento que podem se ligar às hemácias in vivo. Tendo como objetivo a busca por anticorpos maternos já ligados às hemácias fetais Rh positivo. O teste será positivo quando apresentar aglutinação e negativo quando não houver. Contudo, a negatividade do teste não elimina as chances de ocorrer um processo hemolítico, pois o resultado está diretamente associado à quantidade de imunoglobulinas que já se ligaram às hemácias do feto (Santos et al., 2021). O Coombs Direto é caracterizado pela interação do plasma/soro de hemácias previamente lavadas com um reagente de antiglobulina, reagente este que tem como finalidade aglutinar os eritrócitos que estejam revestidos por imunoglobulinas IgG (Figura 3) (Castilho et al., 2015).

Figura 3 - Mecanismo Coombs direto.



Fonte: Adaptado de www.biomedicinapadiao.com.br

3.6 Prevenção da aloimunização na DHFRN

É de extrema importância que a gestante frequente corretamente os pré-natais e realize todos os exames necessários, para que assim seja diagnosticada e devidamente tratada, evitando intercorrências do quadro de DHFRN (Fernandes et al., 2023). A assistência pré-natal é fundamental na avaliação e identificação de riscos durante a gestação, atuando diretamente na

prevenção e descoberta de patologias, visto a presença de alguma anormalidade. A ausência desse acompanhamento durante o período gestacional, pode acarretar diversos riscos para a mãe e para o recém-nascido (Caixeta & Silva, 2020).

Desde o seu desenvolvimento, em 1968, a Imunoglobulina anti-D, também conhecida como Imunoglobulina Rh, tem sido utilizada como método de prevenção da Aloimunização pelo fator Rh, apresentando como principal objetivo evitar que a gestante seja sensibilizada, conseqüentemente, reduzindo as possibilidades de formação de aloanticorpos (SIMÃO et al., 2021). Segundo o autor, o tratamento com Imunoglobulina anti-D reduz consideravelmente as taxas de casos da Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido, sendo considerado protocolo de tratamento para tal alteração sanguínea, devendo ser iniciado na 28ª semana de gestação (Fernandes et al., 2023).

3.7 Tratamento

Como principais métodos utilizados no tratamento convencional da DHFRN, tem-se a Fototerapia e a Exsanguineotransfusão. Sendo a fototerapia a primeira escolha para o tratamento, indicada quando os níveis de bilirrubina ultrapassam os valores toleráveis de acordo com a idade gestacional e os fatores de risco, visando a redução dos índices de bilirrubina, esta medida terapêutica foi introduzida em 1970, agindo na conversão da bilirrubina por uma substância solúvel de fácil excreção, através da ação da foto-oxidação (Santos, 2022).

Já a Exsanguineotransfusão, foi o primeiro tratamento que obteve sucesso para icterícia neonatal grave, atuando na redução da morbidade e mortalidade dos recém-nascidos com DHFRN. A Exsanguineotransfusão atua removendo a bilirrubina da circulação sanguínea, como também, corrige a anemia associada ao mesmo e remove os aloanticorpos maternos da corrente sanguínea do feto, reduzindo o quadro hemolítico a longo prazo. Maneira terapêutica utilizada quando há falha na estabilização da bilirrubina por fototerapia (Santos et al., 2022).

Quanto a Terapia Intra-Uterina (TIU), é considerada a única forma de tratamento realizada antes do nascimento, em gestantes com > 34 semanas, sendo utilizada apenas em casos graves, como: Ocorrência de quadros de hidropsia fetal, alteração na artéria cerebral média e em casos de redução dos níveis de hemoglobina (> 10g/dL) e do hematócrito (> 30%), a fim de prevenir a morte intrauterina (Alves, 2022). Este método baseia-se na infusão de

hemácias Rh negativo através do cordão umbilical, tendo como objetivo aumentar o hematócrito do feto, devendo ser realizada a cada 2 semanas, até que haja a maturidade pulmonar fetal. (Caixeta & Silva, 2020).

4. Discussão

De acordo com Pereira e Siebert, (2020) os resultados de Frequência Fenotípica realizados em Santarém-PA, de 2018 a 2019, em que foram analisados 783 voluntários, 714 pessoas possuíam Fator Rh positivo e 69 Fator Rh negativo (Quadro 1). E segundo dados de pesquisas em que foram analisadas as taxas mundiais, 85% da população possui Rh positivo e 15% Rh negativo.

Quadro 1 - Frequência dos grupos sanguíneos, segundo o sistema Rh, dos 783 voluntários avaliados em Santarém-PA.2018-2019.

	Frequência	Porcentagem
Pacientes Rh +	714	91,2%
Pacientes Rh -	69	8,8%
TOTAL	783	100%

Fonte: Adaptado de Pereira & Siebert (2020).

Segundo Duete et al., (2022), em uma maternidade no Nordeste do Brasil, durante o período de janeiro de 2017 a outubro de 2021, dos 60 pacientes com exames de anticorpos irregulares positivos, foram analisados 45 prontuários, onde houve a seguinte prevalência antigênica: anti-D 53,3% (24); anti-C 15,5% (7), anti-c 2,2% (1), anti-E 6,7% (3), anti-Cw 2,2% (1), anti-K 4,4% (2), anti-Jka 2,2% (1), anti-M 6,7% (3), anti-Fya 4,4% (2), anti-Fyb 2,2% (1), Anti-Lea 11,1% (5), anti-Leb 6,7% (3), anti-Lea -Dia 6,7% (3). Observando uma predominância do Anti-D presente nas hemácias dos pacientes analisados, antígeno este que é o responsável pela maior parte dos casos de DHFRN.

Em uma revisão de 2021, feita por Myle e Al-Khattabi, foi descrito que normalmente os anticorpos Anti-D estão ausentes em indivíduos Rh+ e Rh-, mas quando indivíduos Rh negativo são expostos ao antígeno D começam a produção de anticorpos correspondentes, que resultam em quadros hemolíticos devido a esta incompatibilidade Rh, observado na DHFRN. Embora uma proporção maior de casos desta patologia seja causada pela incompatibilidade Rh, o fenótipo Rh- é menos comum, porém ocorre mais em alguns grupos étnicos e raças do que em outros. Por exemplo, estudos epidemiológicos revelaram que 15% dos brancos são Rh-, enquanto apenas 1% dos asiáticos são Rh-.

No caso da Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido, os antígenos no sangue fetal, principalmente Rh positivo herdados do pai, não são encontrados nas hemácias maternas, que possuem Rh-. Os anticorpos do tipo IgM são os primeiros a se formar, mas como não conseguem atravessar a placenta, a primeira gravidez não apresenta riscos para o feto, deixando para trás um sistema imunológico já sensibilizado. Já nas seguintes gestações, os anticorpos Rhesus maternos podem atacar os antígenos fetais, resultando em hemólise aloimune no feto (Castilho et al., 2015).

Essa informação anterior é semelhante à de outros autores. Em Santos et al., (2022) relataram que diante a incompatibilidade Rh materno-fetal, observa-se que gestantes que apresentam RhD negativo têm maiores chances de sofrerem sensibilização pelos eritrócitos fetais Rh positivos. Com isso, ocasionando consequências para o feto, como casos de anemia severa, hiperbilirrubinemia e hidropsia. De acordo com o autor, a utilização da imunoglobulina previne a aloimunização em mulheres RhD negativo, quando administrada logo após a exposição fetal RhD positivo. Neutralizando o anti-D presente na superfície dos eritrócitos fetais RhD positivo, que passaram para a circulação sanguínea materna, impedindo a formação de anticorpos.

Também reforçada em Mota et al., (2020), em que se é discutido que a maior prevalência de casos graves de DHFRN, acontecem em decorrência de quadros hemolíticos por anticorpos anti-D maternos. Conclusão baseada na frequência do fenótipo RhD negativo presente na população, no alto fator de imunogenicidade do antígeno D e na fisiopatologia da hemólise decorrente da formação destes anticorpos. Já segundo Cruz et al., (2021), nos Estados Unidos, dentre 10.000 nascidos vivos, 35 casos apresentam chances de desenvolver a Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido, em que 20% serão afetados mediante intercorrências da aloimunização.

Com base em estudos de Simão et al., (2021), constatou-se que menos de 4 milhões de doses de Imunoglobulina anti-D são administradas mundialmente em um período anual, índice considerado insuficiente para a prevenção da aloimunização em gestantes pelo fator Rh, mediante o número de possíveis casos da patologia. Demonstrando uma precariedade nas medidas profiláticas, que não estão sendo realizadas adequadamente, estando abaixo do limite necessário.

Vale ressaltar a importância e eficácia do acompanhamento pré natal e após o nascimento, para que haja um controle de possíveis riscos para o feto e recém-nascido. Fato também relevante apresentado em Simão et al., (2021), é o quadro de Hiperbilirrubinemia em Recém nascidos prematuros, em que o excesso dos níveis da bilirrubina, podem gerar reações adversas, tendo em vista a neurotoxicidade e tratamentos excessivos com fototerapia e exsanguineotransfusão. Um estudo longitudinal observou que em 4.321 gestações saudáveis houve uma taxa de prematuridade de 5%, onde os níveis elevados de bilirrubina aumentam o risco de mortalidade e afetam o neurodesenvolvimento do neonato.

Conforme estudos apresentados em Caixeta & Silva, (2020), por meio da análise do histórico de gestantes aloimunizadas, observou-se altos níveis de abortos no início do período gestacional, morte fetal e neonatal. Nos casos de DHFRN, diversas medidas de tratamento apresentaram ótimos resultados, mediante a especificidade dos quadros, por exemplo, a Terapia Intrauterina (TIU) apresentou 92,2% de eficácia em fetos não hidróticos e 76,5% em fetos hidróticos, para correção da anemia fetal. Já a Exsanguineotransfusão, traz excelentes resultados em casos de icterícia severa, contudo, o uso desse método foi reduzido diante ao aumento das taxas de ocorrências de efeitos adversos, apresentando uma taxa de 33% e quando se faz necessária mais de uma Exsanguineotransfusão, esse número sobe para 46%.

Eventos adversos estes que vão desde quadros de plaquetopenia, distúrbios metabólicos como hiponatremia, hipocalcemia, hipoglicemia e até ao óbito. Ademais, se foi observado consideráveis avanços nos métodos de tratamento por meio do auxílio dos exames ultrassonográficos, mostrando-nos que a junção de diversas condutas e tecnologias se fazem extremamente necessárias para o enfrentamento dessa patologia. Todavia, apesar dos bons

resultados apresentados por estes métodos, a melhor alternativa para a redução dos casos e efeitos da DHFRN, continua sendo a prevenção e acompanhamento pré-natal adequado (Teixeira, 2023).

Medida também abordada em Soares, (2022), em que verificou-se que houve a diminuição dos casos de DHFRN em virtude dos avanços da medicina e das técnicas utilizadas para diagnóstico, promovendo um diagnóstico precoce e preciso acerca da doença, como também, métodos de tratamento eficazes.

Reforçada em Fernandes et al., (2023), em que apresenta-se a extrema importância do diagnóstico precoce e prognóstico da doença, tendo em vista o número de mortes neonatais decorrentes da DHFRN. Antes da descoberta de medidas profiláticas, como a Imunoglobulina D, a Doença Perinatal constava uma das maiores taxas de mortalidade neonatal, atualmente, há diversas maneiras de se obter um diagnóstico precoce, por meio de exames clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos e após o nascimento, através da investigação dos tipos sanguíneos dos pais e da pesquisa de anticorpos irregulares advindos de uma possível sensibilização materna prévia. Contudo, segundo a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), a redução das taxas de ocorrência desta patologia tem sido comumente observada em países desenvolvidos, mas, no Brasil, a prevalência da doença permanece alta, com cerca de 5 a 6 mulheres por 1.000 gestantes.

Como apresentado em Teixeira, (2023), há diversos fatores de riscos para a ocorrência da sensibilização materna (Quadro 2), podendo ser provocada principalmente por Hemorragias feto-materna (HFM) ou por transfusões maternas prévias. Para que ocorra a aloimunização, se é necessário apenas que 0,1 mL do sangue fetal entre em contato com a corrente sanguínea da mãe; e diante informações apresentadas no estudo, aproximadamente 15% a 50% das gestações apresentam Hemorragias feto-materna suficiente para que haja a isoimunização, e dentre essa porcentagem, apenas 1% a 2% de todas as gestações em que ocorre aloimunização decorrente da incompatibilidade Rh, são causadas por HFM pré-parto.

Quadro 2 - Fatores de risco para isoimunização.

Fatores de risco para isoimunização
Hemorragia Feto-Materna, conhecida e presumível
Gravidez ectópica
DHFRN em gravidez prévia
Hidrôpsia fetal em gravidez prévia
Parto pré-termo prévio
Reações adversas a transfusão materna prévia
Patologia hematológica materna
Hemorragia documentada durante a gravidez
Abortamento induzido ou espontâneo
Parto por cesariana
Procriação medicamente assistida
Morte fetal
Lesões intrauterinas
Trauma abdominal materno
Procedimentos médicos invasivos (cordocentese, amniocentese, biópsia das vilosidades coriônicas)
Transfusões maternas prévias, conhecidas e presumíveis
Internamento prolongado durante a infância
Sobrevivência a cancro na infância
Antecedentes de cirurgia major
Correção cirúrgica de defeitos cardíacos congênitos
Produção natural de anticorpos sem exposição prévia (isoimunização AB0)

Fonte: Teixeira (2023).

Em Dos Santos, (2021), afirma-se que o grau de hemólise está relacionado a quantidade de anticorpos que a mãe produz, havendo uma variação de danos fetais, sendo classificados dos mais brandos aos mais severos, resultando em quadros de hiperbilirrubinemia ou anemias moderadas ainda no útero, reforçando a necessidade e importância de medidas profiláticas adequadas. No estudo, evidenciam que uma vasta variabilidade de fatores definem o desfecho desses quadros perinatais, tais como: Determinantes biológicos, econômicos e assistenciais. Onde a assistência pré-natal contribui favoravelmente nesses resultados, visando uma redução de danos tanto para o feto/ recém-nascido como para a mãe. Em que o SUS, juntamente com o Ministério da Saúde, desempenham um papel imprescindível no auxílio às gestantes, fornecendo a estas as informações necessárias, assistência e acolhimento durante esse período.

5. Conclusão

A elaboração do presente trabalho evidenciou que a Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido é uma patologia de alta complexidade e a sua caracterização apresenta uma significativa relevância para a população, diante do seu grau de severidade caso não seja precocemente diagnosticada e tratada. Ressaltando que se trata de um problema de saúde pública, em que se faz necessário a aplicação de medidas de prevenção e tratamento ainda na fase primária.

No decorrer da pesquisa, pôde-se observar que a DHFRN por aloimunização Rh, predominantemente pela presença do antígeno D, é uma das causas mais comuns e recorrentes. Reação normalmente desencadeada na segunda gestação, após a sensibilização de uma mãe Rh negativo. Observou-se também, que medidas profiláticas simples podem ser decisivas para

evitar a ocorrência dessa patologia, e, conseqüentemente, reduzindo o seu número de casos e fatores de risco para o feto e/ou recém-nascido e para a mãe.

Nesse contexto, em que mesmo com os avanços das medidas de tratamento para tal patologia, a melhor forma para evitá-la continua sendo atuar na sua prevenção, por meio da realização de exames, do acesso à informação e a uma assistência de qualidade pré e pós parto. Sendo a aplicação da Imunoglobulina anti-D o meio profilático mais eficaz, possibilitando uma redução acentuada dos níveis de incidência da doença.

Diante do exposto, conclui-se este trabalho enfatizando a importância do conhecimento sobre a Doença Hemolítica do Feto e do Recém Nascido, levando em consideração a sua baixa repercussão perante a sociedade, assim, impossibilitando um diagnóstico precoce e prognóstico adequado da doença.

Considerando um tema pertinente e a necessidade de estudos voltados para o mesmo, o presente estudo torna-se benéfico para a contribuição de conteúdo que estará presente em base de dados podendo ser replicado em novas pesquisas frente à temática.

Referências

- Alves, S. G. R. R. (2022). Doença hemolítica perinatal e suas principais ferramentas de diagnóstico laboratorial: uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- Caixeta, E. P., & Silva, R. X. (2020). Assistência pré-natal prestada às gestantes Rh negativo isoimunizadas. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC.
- Castilho, L., Pellegrino, J., & Reid, M. E. (2015). Fundamentos de Imuno-hematologia. São Paulo, 2015. Editora Atheneu.
- Cruz, J.S.G., Dias, L. F. S., & Lima, M. F. (2021). Aloimunização materno-fetal: Uma revisão de literatura. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário UNA.
- De Oliveira, M. C., & Ido, A. A. S. (2020). Main erythrocyte antigens involved in the alloimmunization process. *Open Science Journal*. 5(2), 4-6.
- Dos Santos, E. G., De Jesus, P. J. A., & Villarinho, A. C. (2021). Eritroblastose fetal: Atuação do SUS. *Episteme Transversalis*. 12(2).
- Duete, U. R. (2022). Maternal-fetal alloimmunization: perinatal outcomes in a reference hospital in Northeastern Brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 68(2), 670-674.
- Fernandes, A., et al., (2023). A eritroblastose fetal em sua amplitude (Enfermagem). *Repositório Institucional*. 1(1).
- Mota, L. P., et al., (2020). Sistema Rh e associação com a doença hemolítica do recém-nascido. *Research, society and development*. 9(9).
- Myle, A. K., & Al-Khattabi, G. H. (2021). Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2(4), 491- 498.
- Pereira, L. M. M., Siebert, T. H. R., (2020). Frequência fenotípica dos grupos sanguíneos ABO e fator RH em Santarém, Pará–Brasil. *Brazilian Journal of Development*. 6(10) 78472-78481.
- Petuco, L., Lohmann, P. M., & Marchese, C. (2020). Epidemiological profile of fetal malformations of regions 29 and 30 of the 16th Regional Health Coordination of the State of Rio Grande do Sul. *Research, Society and Development*. 9(6)e130962702.
- Santos, C. F., (2022). A importância das investigações imunohematológicas a fim de evitar a aloimunização. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro de Universidade de Belo Horizonte.
- Silva, F. P. S. P., et al. (2022). Doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal): do diagnóstico ao tratamento. *Research, Society and Development*. 11(4)e25911427377-e25911427377.
- Simão, M. C. S. A., et al. (2021). Prognóstico de Eritroblastose Fetal em Crianças Prematuras. *Brazilian Journal of Health Review*. 4(2)4602-4618, 2021.
- Siqueira, V. A. S. Both, F.L., Jacociunas, L.V. (2022). Análise do perfil de Rh e Kell em doadores de sangue em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Clinical and Biomedical Research*, 42(1).
- Soares, E. F. (2022). Doença hemolítica do feto e do recém-nascido: incompatibilidade Rh. Trabalho de Conclusão de Curso. *Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa*.
- Teixeira, A. B. O (2023). Doença Hemolítica do Feto e do Recém-Nascido, a sua relação com os grupos sanguíneos minor e abordagem prática. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Teste da Antiglobulina Direto (Coombs direto). Biomedicina padrão. Disponível em: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2010/11/teste-de-coombs-direto.html>. Acesso em: 20 de março, 2024.

Teste de Coombs Indireto. Biomedicina padrão. Disponível em: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2011/02/teste-de-coombs-indireto.html>. Acesso em: 20 de março de 2024.