

Sistema Rh e associação com a doença hemolítica do recém-nascido

Rh system and association with hemolytic disease of the newborn

Sistema de Rh y asociación con la enfermedad hemolítica del recién nacido

Recebido: 18/07/2020 | Revisado: 07/08/2020 | Aceito: 14/08/2020 | Publicado: 20/08/2020

Lennara Pereira Mota

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: lennaramota@hotmail.com

Simone Barbosa Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1418-3699>

Universidade Franciscana, Brasil

E-mail: simone_enfermagem@yahoo.com.br

Geórgia Maria Vaz Feitosa do Vale

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-4638>

Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: georgiamvfv@gmail.com

Rosa Adélia Machado de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6595-927X>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: adeliamachado1@hotmail.com

Lillian Monizy Mesquita Carlos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3602-7382>

Estácio de Sá Juazeiro Bahia, Brasil

E-mail: lillian_nizy@hotmail.com

Daiane Borges Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2299-2173>

Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: dadadbs@hotmail.com

Isadora Lima de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8033-8287>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: aisadora_lima@hotmail.com

André Luiz de Oliveira Pedroso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5992-824X>

Centro Universitário Inta, Brasil

E-mail: andreopmed@gmail.com

Bruno Leonardo de Sousa Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5962-7893>

Faculdade Única, Brasil

E-mail: brunofigueiredoenf@gmail.com

BrunaCarolynne Tôrres Müller

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1197-8277>

Instituto de Ensino Superior Múltiplo, Brasil

E-mail: brunamuller48@gmail.com

Keuri Silva Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-9357>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

E-mail: keuryrodrigues1@gmail.com

Maiana Crisley Barroso Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6797-477X>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

E-mail: maicrisley17@gmail.com

Darci Rosane Costa Freitas Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7839-9996>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

E-mail: darci_rane@hotmail.com

Elaine da Silva Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8012-3606>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

E-mail: elainnesilvacarneiro-@hotmail.com

Pedro da Silva Gerônimo Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-8639>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: pedronetogeronimo@gmail.com

Milena Barroso Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2232-2249>

Resumo

Os antígenos D, C, c, E, e, que estão localizados em duas proteínas expressas na membrana das hemácias: RhD (CD240D) e RhCE (CD240CE). A primeira proteína está relacionada ao antígeno D (Rh1) e suas variantes, a segunda aos antígenos C, E, c, e (Rh2 a Rh5) em diversas combinações (CE, cE, Ce e ce) e variantes. O sistema Rh é formado por mais de 56 antígenos capazes de produzir a doença hemolítica. Os antígenos D, C, c, E, são os principais e mais importantes antígenos e, portanto, chamados de sistema, com base na nomenclatura descrita por Rosenfield. O trabalho tem por objetivo analisar através de publicações científicas a associação do sistema Rh com a doença hemolítica do recém-nascido. Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo que se baseia na produção científica a partir de estudos já publicados. A DHRN caracteriza-se pela destruição dos eritrócitos fetais por anticorpos de classe IgG presentes na circulação materna. Esses anticorpos específicos contra antígenos presentes nas hemácias do feto penetram a barreira placentária e promovem o processo hemolítico prematuro dos eritrócitos, causando à anemia fetal. Essa anemia dispõe de graus que variam de acordo com a intensidade da destruição das hemácias. A DHRN pode apresentar casos graves levando a anemia, aumento da bilirrubina e comprometimento de órgãos e por isso é necessário que mães Rh negativo utilizem medidas de imunoprevenção com o uso de imunoglobulina anti-D policlonal.

Palavras-Chave: Icterícia; Incompatibilidade de Grupos Sanguíneos; Formação de Anticorpos.

Abstract

The antigens D, C, c, E, e, which are located in two proteins expressed in the red cell membrane: RhD (CD240D) and RhCE (CD240CE). The first protein is related to the D (Rh1) antigen and its variants, the second to the C, E, c, and (Rh2 to Rh5) antigens in various combinations (CE, cE, Ce and ce) and variants. The Rh system is made up of more than 56 antigens capable of producing hemolytic disease. D, C, c, E antigens are the main and most important antigens and are therefore called the system, based on the nomenclature described by Rosenfield. The work aims to analyze through scientific publications the association of the Rh system with hemolytic disease of the newborn. This is a qualitative bibliographic review based on scientific production based on studies already published. DHRN is characterized by the destruction of fetal

erythrocytes by IgG class antibodies present in the maternal circulation. These specific antibodies against antigens present in the fetus' red blood cells penetrate the placental barrier and promote the premature hemolytic process of erythrocytes, causing fetal anemia. This anemia has degrees that vary according to the intensity of the destruction of red blood cells. DHRN can present severe cases leading to anemia, increased bilirubin and organ involvement and therefore it is necessary that Rh negative mothers use immunoprevention measures with the use of polyclonal anti-D immunoglobulin.

Keywords: Jaundice; Incompatibility of Blood Groups; Antibody Formation.

Resumen

Los antígenos D, C, c, E, e, que se encuentran en dos proteínas expresadas en la membrana de los glóbulos rojos: RhD (CD240D) y RhCE (CD240CE). La primera proteína está relacionada con el antígeno D (Rh1) y sus variantes, la segunda con los antígenos C, E, c y (Rh2 a Rh5) en varias combinaciones (CE, cE, Ce y ce) y variantes. El sistema Rh está compuesto por más de 56 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica. Los antígenos D, C, c, E son los antígenos principales y más importantes y, por lo tanto, se denominan sistema, según la nomenclatura descrita por Rosenfield. El trabajo tiene como objetivo analizar a través de publicaciones científicas la asociación del sistema Rh con la enfermedad hemolítica del recién nacido. Esta es una revisión bibliográfica cualitativa basada en la producción científica basada en estudios ya publicados. DHRN se caracteriza por la destrucción de los eritrocitos fetales por los anticuerpos de clase IgG presentes en la circulación materna. Estos anticuerpos específicos contra los antígenos presentes en los glóbulos rojos del feto penetran la barrera placentaria y promueven el proceso hemolítico prematuro de los eritrocitos, causando anemia fetal. Esta anemia tiene grados que varían según la intensidad de la destrucción de los glóbulos rojos. DHRN puede presentar casos graves que conducen a anemia, aumento de la bilirrubina y la afectación de los órganos y, por lo tanto, es necesario que las madres Rh negativas utilicen medidas de inmunopreención con el uso de inmunoglobulina policlonal anti-D.

Palabras clave: Ictericia; Incompatibilidad de Grupos Sanguíneos; Formación de anticuerpos.

1. Introdução

Os sistemas de grupos sanguíneos são definidos pela presença ou ausência de antígenos na membrana dos glóbulos vermelhos. Esses antígenos são geneticamente herdados e definidos

por seqüências específicas de aminoácidos, formando proteínas que podem ou não estar ligadas a carboidratos ou a lipídios (Sutter *et al.*, 2017).

Embora a Doença Hemolítica do Recém Nascido (DHRN) causada pela incompatibilidade materno-fetal para antígenos do sistema ABO seja a mais comum, seu caráter é em geral benigno, pois raramente a hemólise é grave, visto que a expressão dos antígenos não é restrita aos eritrócitos. No entanto, os antígenos do sistema Rh, especialmente o antígeno D, são responsáveis por 95% dos casos de DHPN (Maranho, 2016).

Os antígenos D, C, c, E, e, que estão localizados em duas proteínas expressas na membrana das hemácias: RhD (CD240D) e RhCE (CD240CE). A primeira proteína está relacionada ao antígeno D (Rh1) e suas variantes, a segunda aos antígenos C, E, c, e (Rh2 a Rh5) em diversas combinações (CE, cE, Ce e ce) e variantes. O sistema Rh é formado por mais de 56 antígenos capazes de produzir a doença hemolítica. Os antígenos D, C, c, E, são os principais e mais importantes antígenos e, portanto, chamados de sistema, com base na nomenclatura descrita por Rosenfield (Cruz Rubio *et al.*, 2019).

A produção materna de anticorpos anti-D ocorre logo após a primeira apresentação ao antígeno D, nas gestações seguintes com feto Rh positivo, os aloanticorpos anti-D, por serem de classe IgG atravessam a barreira placentária e se ligam as hemácias fetais, começando o processo de hemólise. Através de exames laboratoriais nota-se uma anemia variante com alta contagem de reticulócitos, Coombs positivo e bilirrubina elevada (De Brito Muniz, 2018).

O trabalho tem por objetivo analisar através de publicações científicas a associação do sistema Rh com a doença hemolítica do recém-nascido.

2. Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo que se baseia na produção científica a partir de estudos já publicados. A busca pelos textos foi realizada a partir das seguintes palavras-chaves indexadas no DECS (Descritores em Ciências da Saúde): “Icterícia”; “Incompatibilidade de Grupos Sanguíneos” e “Formação de Anticorpos” na plataforma Scientific Electronic Library Online.

Os critérios de inclusão foram pesquisas científicas publicadas de 2016 a 2020, publicados no idioma português, inglês e espanhol, que atendiam ao problema da pesquisa: Qual a relação do Sistema RH com a Doença Hemolítica do Recém Nascido? Os critérios de exclusão foram trabalhos científicos com apenas resumos disponíveis, publicações duplicadas, artigos de relato de experiência, reflexivo, editoriais, comentários e cartas ao editor.

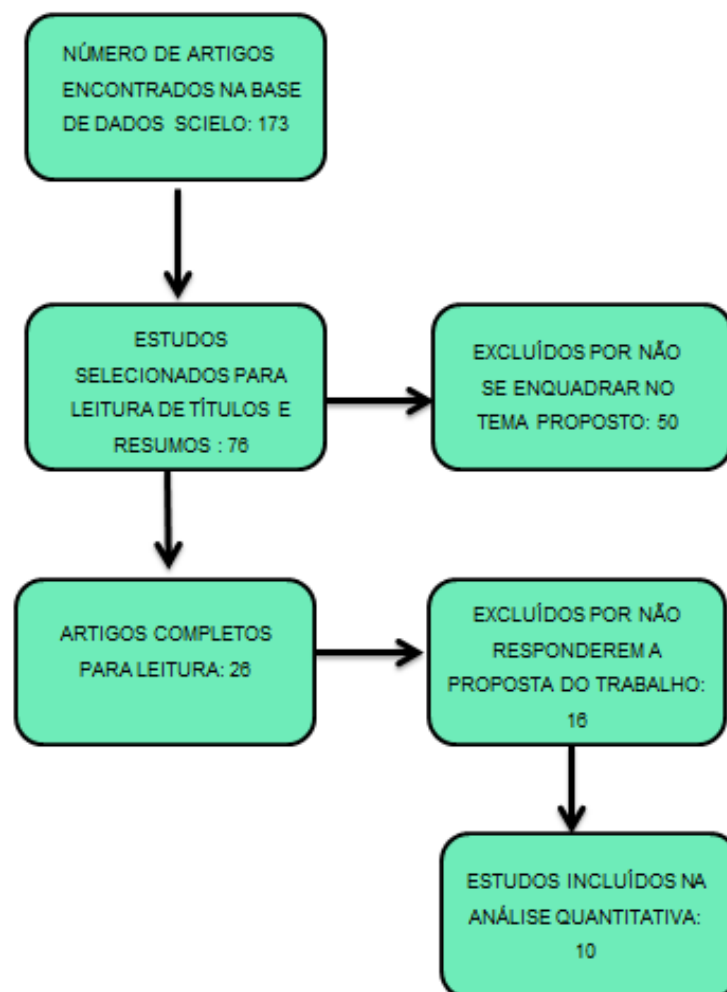
A partir do problema de pesquisa foram selecionados artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais escolhidos a partir de levantamento realizado por meios dos descritores na biblioteca virtual Scientific Electronic Library Online e dissertações e teses.

Os artigos foram selecionados para leitura e foram incluídos na análise quantitativa artigos que se enquadravam no tema proposto do trabalho.

3. Resultados e Discussão

A Figura 1 ilustra os resultados deste trabalho que foram obtidos através da análise quantitativa de publicações sobre a associação do sistema Rh e a doença hemolítica do recém-nascido encontrados na base de dados Scientific Electronic Library Online.

Figura 1: Fluxograma que apresenta o processo de seleção das publicações de Sistema RH e DHRN, Teresina, Brasil, 2020.



Fonte: Fluxograma elaborado pelos autores.

Os resultados deste trabalho foram obtidos através da análise quantitativa de publicações sobre Sistema RH e DHRN encontrados na base de dados Scientific Electronic Library Online, obtendo 173 artigos no total. Foram selecionados para a leitura de títulos e resumos o total de 76 artigos e excluídos 50 por não se enquadrarem no tema proposto. Foi realizada a leitura completa de 26 artigos, onde 16 não responderam a proposta do trabalho. Foram incluídos na análise quantitativa 10 artigos entre os anos de 2016 a 2020.

O sistema Rh é considerado o segundo mais importante depois do ABO, em virtude da alta imunogenicidade de seus principais antígenos (D, C, c, E, e) que possuem a capacidade de estimular a produção de anticorpos de classe IgG, que podem atravessar a barreira placentária e provocar a DHRN, ocasionar reações hemolíticas imediatas devido à destruição extravascular dos eritrócitos, em indivíduos politransfundidos que tenham se sensibilizado previamente (Santander, 2019).

É considerado o mais polimórfico, é composto por 54 antígenos de natureza glicoproteica com importante papel na integridade da membrana das hemácias. Possui função estrutural e de transportar gases. Dentre os antígenos deste sistema, apenas cinco possuem importância clínica e estão relacionados de forma significativa com DHRN e reações transfusionais (RhD, RhC, RhE, Rhc, Rhe), sendo o antígeno RhD o mais importante, devido ao seu alto grau de imunogenicidade (Sutter *et al.*, 2017).

O sistema Rh é composto por diversos antígenos com a capacidade de produzir doença hemolítica, caracterizada por métodos sorológicos (Chiriboga-Ponce, 2018). O sistema Rh é o grupo sanguíneo com o maior número de polimorfismos entre os marcadores conhecidos da membrana das hemácias. Atualmente é formado por 54 antígenos, sendo 5 os de maior importância clínica: D, C, c, E, e. Estes antígenos compõem oito complexos gênicos, chamados de haplótipos RH: Cde, cde, cDE, cDe, cdE, Cde, CDE, CdE. A alta imunogenicidade desses, especialmente do antígeno RhD, torna esse sistema o mais importante na prática transfusional depois do sistema ABO (Person, 2017).

As principais causas de icterícia em recém-nascidos ocorrem em decorrência da incompatibilidade de grupos sanguíneos (ABO E RH). O antígeno D do sistema Rh é mais imunogênico em relação aos outros grupos sanguíneos (Caixeta, 2020). A incompatibilidade causada por esse antígeno é de grande importância clínica em consequência da sua alta taxa de mortalidade. A exposição materna às hemácias fetais com a presença de antígenos estranhos

leva a uma produção de anticorpos pelas células maternas que destroem os glóbulos vermelhos do feto (Campos, 2018).

A Doença Hemolítica do Recém-Nascido, também chamada de eritroblastose fetal é uma patologia de origem imunológica em que ocorre a aglutinação e hemólise das hemácias fetais. Geralmente ocorre quando a mãe é Rh negativo e o pai é Rh positivo, sendo assim a criança herda do pai o Rh positivo, ocorrendo a incompatibilidade entre a mãe e o feto. Em torno de 98% dos casos de aloimunização materna por antígenos que não são ABO são causados pelo fator Rh (D) e em torno de 2% outros antígenos menos comuns como os fatores Kell, E ou C (Da Silva; Da Silva; Melo, 2016).

A DHRN caracteriza-se pela destruição dos eritrócitos fetais por anticorpos de classe IgG presentes na circulação materna. Esses anticorpos específicos contra antígenos presentes nas hemácias do feto penetram a barreira placentária e promovem o processo hemolítico prematuro dos eritrócitos, causando à anemia fetal. Essa anemia dispõe de graus que variam de acordo com a intensidade da destruição das hemácias. Em fetos gravemente afetados, esse quadro, apresenta complicações, que abrangem desde o aumento da eritropoiese medular até o recrutamento de sítios extras medulares tais como baço, fígado, placenta e rins, até que ocorra congestionamento hepático, obstrução do sistema porta, redução da pressão oncótica e, conseqüentemente, instale-se um quadro de insuficiência cardíaca e hidropsia fetal (Maranho, 2016).

O desenvolvimento da DHRN ocorre se a mãe desenvolver anticorpos contra os eritrócitos do bebê, o que acontece apenas se a mesma já foi sensibilizada previamente por meio de uma transfusão sanguínea incompatível, ou após a primeira gestação de uma criança Rh positiva, em que os eritrócitos do feto foram para circulação materna (De Brito Muniz, 2018).

A maior prevalência de casos graves da Doença Hemolítica do Recém Nascido ocorre em consequência da destruição de eritrócitos por anticorpos anti-D maternos. Essa afirmação baseia-se na frequência de fenótipos RhD negativos na população, na importante imunogenicidade do antígeno D e no processo fisiopatológico da hemólise causada por esses anticorpos. Toda via, a aloimunização provocada por anticorpos anti-D pode ser prevenida com o uso de medidas imunopreventivas por meio da utilização da imunoglobulina anti-D policlonal em mulheres RhD negativo (Maranho, 2016).

A grande variação fenotípica do sistema Rh, bem como a sua alta imunogenicidade, confere a ele o segundo lugar de maior importância clínica, tanto na prática transfusional quanto na DHRN. O antígeno D do sistema Rh é a maior causa de aloimunização nos pacientes. Quando um paciente recebe uma transfusão de hemocomponentes, pode ocorrer uma incompatibilidade com qualquer um dos outros 4 antígenos do sistema Rh (C, c, E, e), o antígeno "E" possui uma frequência de 27% na população geral enquanto que o "e" está presente em cerca de 98%, o antígeno "C" em 68% e o antígeno "c" em 81% (Cruz Rubio *et al.*, 2019).

4. Considerações Finais

O sistema Rh é o segundo grupo sanguíneo de maior importância clínica. Está relacionado à DHRN, em virtude da sua capacidade em travessar a barreira placentária, por ser antígenos de classe IgG. Quando a mãe Rh negativo já foi sensibilizada previamente, e desenvolve uma gestação de um feto Rh positivo, ela irá produzir anticorpos contra os antígenos presentes nas hemácias do feto, levando à hemólise desses eritrócitos. A DHRN pode apresentar casos graves levando a anemia, aumento da bilirrubina e comprometimento de órgãos e por isso é necessário que mães Rh negativo utilizem medidas de imunoprevenção com o uso de imunoglobulina anti-D policlonal.

Referências

Caixeta, E. P., & Silva, R. X. (2020). Assistência pré-natal prestada às gestantes Rh negativo isoimunizadas.

Campos, Y., & Watson, J. (2018). Prevalencia de ictericia neonatal patológica asociada a incompatibilidad de grupo sanguíneo tipo ABO Y RH, en recién nacidos a término del Hospital Regional Guillermo Díaz De La Vega Abancay año 2017.

Chiriboga-Ponce, R. F. (2018). Frecuencia de fenotipos del sistema Rh en donantes voluntarios de sangre. *Acta bioquím. clín. latinoam*, 331-337.

Cruz Rubio, S. G., Angarita Merchán, M., Torres, M. F., & Baéz, P. A. (2019). Procedencia y fenotipo del sistema Rh en donantes negativos en un Hemocentro colombiano. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 35(4).

Da Silva, M. L. A., da Silva, J. O. R., & Melo, H. C. S. (2016). ERITROBLASTOSE FETAL: diagnóstico e aspectos imunológicos.

De Brito Muniz, S. D. (2018). A eficácia do diagnóstico precoce na prevenção da Doença Hemolítica Perinatal. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 15(1).

Maranho, C. K. (2016). *Prevalência de anticorpos irregulares em gestantes atendidas em serviços públicos da hemorrede de Santa Catarina* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).

Person, R. D. D. M. (2017). Estratégia para detecção de variantes RhD na rotina imunoematológica.

Santander, N. C. L. F. (2019). *Principais anticorpos irregulares em politransfundidos: Uma revisão de literatura* (Bachelor's thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Norte).

Sutter, B., Pereira Paulo, M. P., Bordini, C. V., da Costa, D. C., & Geraldo, A. (2017). Estabilidade de antígenos eritrocitários humanos para controle interno da qualidade imunoematológico. *RBAC*, 49(3), 275-82.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Lennara Pereira Mota - 17%
Simone Barbosa Pereira - 6%
Geórgia Maria Vaz Feitosa do Vale - 6%
Rosa Adélia Machado de Carvalho - 5%
Lillian Monizy Mesquita Carlos - 5%
Daiane Borges Souza - 5%
Isadora Lima de Souza - 5%
André Luiz de Oliveira Pedroso - 5%
Bruno Leonardo de Sousa Figueiredo - 5%
Bruna Carolynne Tôrres Müller - 5%
Keuri Silva Rodrigues - 6%
Maiana Crisley Barroso Brandão - 6%
Darci Rosane Costa Freitas Alves - 6%
Elaine da Silva Carneiro - 6%
Pedro da Silva Gerônimo Neto - 6%
Milena Barroso Ferreira - 6%