

A Eficácia da Utilização do Soro Antiglobulina Humana Anti-D na Prevenção da Eritroblastose Fetal¹

The Effectiveness of the use of the Anti-human Globulin Serum Anti-D on prevention of Erythroblastosis Fetalis¹

Laryssa Silva da Paixão¹, Maria Liz Oliveira²

RESUMO

O fator Rh é uma proteína sanguínea que o sangue humano pode apresentar (Rh positivo) ou não apresentar (Rh negativo). A Eritroblastose Fetal, ou Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN), é uma doença hemolítica ocasionada pela incompatibilidade entre o Fator Rh do sangue materno e fetal. Ocorre quando o fator Rh do feto é positivo e o da mãe é negativo, desencadeando a produção de anticorpos anti-Rh no organismo materno para combater o agente Rh do feto. O presente artigo objetiva identificar, a partir de uma revisão integrativa da literatura, a eficácia e resultados da utilização do soro antiglobulina humana anti-D na prevenção da patologia chamada Eritroblastose Fetal. Foi realizada uma revisão bibliográfica e sistematizada, acerca do tema, em artigos publicados por revistas indexadas em Lilacs, SciELO, Medline. Também foram pesquisados livros referentes ao tema. Na realização da busca, utilizaram-se os seguintes descritores: Eritroblastose Fetal, Doença Hemolítica do Recém-Nascido, DHRN, antiglobulina humana Anti-D, imunoglobulina, fator Rh e gamaglobulina. Observou-se a recomendação que os genitores sejam examinados para determinar seu fator Rho(D) na primeira gravidez, estabelecendo assim uma possível indicação para a administração de imunoglobulina anti-Rho(D). O pico dos níveis de soro são comumente alcançados em 2 a 3 dias após a administração da imunoglobulina anti-Rho(D). Conclui-se que mesmo sendo a eficácia da imunoglobulina RhD em impedir a sensibilização em indivíduos Rho(D) parcial não seja determinada, concorda-se que elas devam ser candidatas à imunoglobulina Rho(D).

Palavras-Chave: Eritroblastose Fetal, Doença Hemolítica do Recém-Nascido, DHRN.

ABSTRACT

The Rh factor is a blood protein that human blood can submit (Rh positive) or not present (Rh negative). The Erythroblastosis Fetalis, or hemolytic disease of the newborn (DHRN), is a disease caused by hemolytic incompatibility between the Rh factor of maternal and fetal blood. Occurs when the fetus's Rh factor is positive and the mother is negative, triggering the production of RH antibodies in the body to combat maternal fetal Rh agent. This article aims to identify, from an integrative review of literature, the effectiveness and results of the use of the anti-human globulin anti-D serum in preventing pathology called Erythroblastosis Fetalis. A literature review was carried out and systematized, on the subject, in articles published in indexed journals in Lilacs, SciELO, Medline. Were also researched books regarding the

subject. On completion of the search, used the following keywords: Erythroblastosis Fetalis, Hemolytic Disease of the newborn, DHRN, anti-human globulin Anti-D immune globulin, Rh factor and gamma globulin. It was noted the recommendation that the parents are examined to determine their Rho(d) factor in first pregnancy, thereby establishing a possible indication to the administration of immunoglobulin anti-Rho (D). The peak serum levels are commonly by tram 2 to 3 days after administration of immune globulin anti-Rho (D). It is concluded that even though the effectiveness of RhD immunoglobulin to prevent sensitization in individuals Rho (D) partial is not determined, agrees that they should be candidates for Rho immunoglobulin (D).

Keywords: Erythroblastosis fetalis, Hemolytic Disease of the newborn, DHRN. –

INTRODUÇÃO

Fundamentalmente todo sistema imunológico tem capacidade de distinguir e combater partes de um corpo estranho, como bactérias, vírus, e até mesmo células cancerígenas¹. Quando nos machucamos o nosso sistema imunológico ativa as células brancas fagocitárias chamadas de macrófagos¹. Os macrófagos engolfam e destroem os possíveis micróbios e agentes invasores, produzindo proteínas que ativam outras funções do sistema imunológico e alertam outros fagócitos^{1,2}. Esse mecanismo é chamado de imunidade natural¹. O sistema complemento, outro componente do sistema imunológico, é constituído de mais de 30 proteínas sanguíneas, que atuam em cascata, identificando e destruindo os invasores^{1,3}.

Outro componente do nosso sistema imunológico, é a chamada imunidade adquirida, composto por células brancas especializadas, os linfócitos B e T, que se tornam ativos e se multiplicam ao encontrarem moléculas específicas de organismos estranhos chamadas antígenos². Cada um dos 100 bilhões de linfócitos B, secreta um anticorpo (proteína de defesa) que se liga a um antígeno específico, ajudando a combater-lo³. Já os linfócitos T podem reconhecer e combater células que carregam moléculas indesejáveis na sua superfície, por exemplo, bem como ajudar os linfócitos B a produzir anticorpos^{3,4}.

A imunidade adquirida tem como principal característica, a memória imunológica, surge de mecanismos baseados em DNA que permitem aos linfócitos do corpo reconhecer uma grande diversidade de antígenos³. Cada encontro com um organismo invasor gera uma "fotocópia" genética dentro das células B e T. Em uma segunda vez que estas células entrarem em contato com o mesmo invasor, elas usam essa "fotocópia" genética, o que garante um reconhecimento mais rápido e mais eficiente do organismo invasor^{3,4}.

Quanto à reação antígeno-anticorpo devemos nos atentar que os sítios escuros dos antígenos são os sítios determinantes de especificidade antigênica. Esses sítios moleculares do

anticorpo são estruturalmente complementares aos sítios determinantes do antígeno^{2,3,4}. O anticorpo é bivalente embora o antígeno pode ser multivalente⁴.

Em se tratando do Rh, é um fator que foi primeiramente identificado no macaco Rhesus, no qual o sangue, quando injetado em coelhos, provocava a formação de anticorpos anti-Rh, causando aglutinação do sangue destes. Posteriormente descobriu-se que em uma certa porcentagem de humanos havia a presença destes antígenos, localizados nas hemácias⁵. Denominou-se estes indivíduos de Rh+; enquanto os demais, que não apresentavam antígenos nas suas hemácias foram chamados de Rh-. O fator Rh é um caráter mendeliano dominante. Sendo assim, indivíduos Rh+ apresentam genótipo RR (homozigoto) ou Rr (heterozigoto dominante); e indivíduos Rh- apresentam genótipo rr (recessivo). Caso um indivíduo Rh- recebesse sangue de um indivíduo Rh+, ele produziria anticorpos anti-Rh e não apresentaria, de início, reação séria. Havendo posteriores transfusões, entretanto, as reações poderão ser mais sérias a ponto de levar a morte^{5,6}.

Outro fenômeno importante em relação ao fator Rh é a eritrosblastose fetal⁷.

A eritrosblastose fetal, ou Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN) é uma alteração que ocorre durante a gravidez nas situações em que o sangue da mãe é Rh- e o do bebê é Rh+⁷. Essa ocorrência gera uma incompatibilidade entre o feto e a mãe ao ponto do organismo da mãe rejeitar o bebê⁷.

Essa alteração pode ocorrer se na primeira gestação, a mãe (Rh-) gera um feto Rh+⁷. Dessa maneira o organismo da mãe produz anticorpos que vão combater as hemácias do bebê de uma segunda gravidez^{7,8}.

Essa alteração pode também surgir se, em uma transfusão de sangue, a mãe receber um sangue Rh+⁸.

Para gestantes Rh-, há o advento da imunoglobulina anti-D, a ser administrada na mãe em, no máximo, 3 dias após o nascimento do bebê, se este for Rh +⁹.

2 – MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica e sistematizada, acerca do tema, em artigos publicados, em português, por revistas indexadas em Lilacs, SciELO, Medline, também foram pesquisados livros referentes ao tema. Na realização da busca, utilizaram-se os seguintes

descritores: Eritroblastose Fetal, Doença Hemolítica do Recém-Nascido, DHRN, antioglobulina humana Anti-D, imunoglobulina, fator Rh e gamaglobulina.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

Apresenta-se abaixo os resultados da presente pesquisa. A Tabela I demonstra a classificação das obras por periódicos e a Tabela II apresenta a classificação das obras por ano de publicação.

Tabela I- Distribuição dos artigos focalizando na Doença do Recém Nascido, publicados entre os anos de 1995 e 2012.

Periódicos	N	(%)
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	2	(20%)
Livro Patologia: Bases Clínico patológicas da Medicina	1	(10%)
Revista Femina	1	(10%)
Livro Patologia: Bases Patológicas das doenças	1	(10%)
Acta Médica Portuguesa	1	(10%)
UFBA: Universidade Federal da Bahia	1	(10%)
Revista da Associação Médica Brasileira	1	(10%)
Ministério da Saúde: FIOCRUZ	1	(10%)
Consensos em Neonatologia	1	(10%)

Nota: n = número de publicações. % = frequência percentual. **Fonte:** Dados de pesquisa. 2014.

De acordo com a Tabela I os periódicos mais utilizados foram da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia com um número total de 20%, seguidos de 10% dos demais periódicos.

Tabela II – Distribuição dos artigos sobre Eritroblastose Fetal, publicados entre 1995 e 2012, conforme periódico. Brasil, 2014.

Ano de Publicação	N	(%)
1995	1	(8%)
2003	1	(8%)
2005	1	(8%)
2006	3	(25%)
2009	1	(8%)
2010	2	(17%)
2012	1	(8%)

Nota: n = número de publicações. % = frequência percentual. **Fonte:** Dados de pesquisa. 2014.

De acordo com a Tabela II, por ano de publicação foram utilizados no ano de 2006 cerca de 3 artigos, seguidos de 2 no ano de 2010; e 1 artigo nos anos de 1995, 2003, 2005 e 2009.

Analisando-se as publicações verificou-se que a doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) é resultante da passagem através da placenta de eritrócitos fetais para a circulação materna, portadores de antígenos de superfície diferentes dos maternos⁵. Após a exposição inicial a um antígeno eritrocitário o sistema imune da mãe produz anticorpos do tipo IgM, que possuem elevado peso molecular e não atravessam a placenta^{5,6}. Em uma segunda exposição a esse antígeno, desencadeia-se uma produção maciça de anticorpos do tipo IgG, com baixo peso molecular, que podem atravessar a barreira placentária e ligam-se aos eritrócitos do feto⁶. Os eritrócitos com número suficiente de moléculas de anticorpo são destruídos no sistema reticulo-endotelial fetal ou do recém-nascido^{5,7}.

Para os autores, a sensibilização materna é proporcional à quantidade de hemorragia feto-materna que ocorre durante as gestações⁷. O risco de hemorragia feto-materna está aumentado em situações como: placenta abrupta, aborto espontâneo ou provocado, gravidez ectópica, traumatismo abdominal, ou em certas técnicas invasivas. Para diminuir o risco há a indicação, no caso de mãe Rh negativo, de administração à grávida de imunoglobulina anti D, que destrói as células Rh +, prevenindo a produção de anticorpos anti Rh D^{5,7,8}.

Devido ao fato de que os antígenos de superfície do sistema Rh são responsáveis pelos casos mais graves de DHRN, justifica-se por serem mais imunogênicos e existirem, exclusivamente, na população eritrocitária⁸. Os antígenos do sistema ABO estão presentes em diversos tecidos, e os eritrócitos possuem menos receptores para os seus respectivos anticorpos⁸.

Na isoimunização Rh, decorrida a passagem de anticorpos anti-D para a circulação do feto, assiste-se à sua ação nos eritrócitos maturados, causando hemólise⁹. Se prolongada surge uma anemia fetal grave, o que estimula a geração de eritropoietina fetal, e a eritropoiese medular e extra medular. Nos casos mais graves, a eritropoiese eleva-se a nível hepático, levando à distensão do parênquima, insuficiência hepática, hipoalbuminemia e hidropisia fetal^{8,9}.

O grupo heme liberado na hemólise eritrocitária se degrada enzimaticamente, produzindo bilirrubina, que posteriormente se conjuga a nível da placenta⁹.

Após o nascimento, existe uma acumulação de bilirrubina não conjugada, apresentando icterícia e em casos mais graves, Kernicterus^{8,9}.

As gestantes devem ter determinado sua classificação de grupo sanguíneo (ABO e Rh), e testara presença de anticorpos que possam estar direcionados contra antígenos de origem paterna⁸. Com esses dados, o médico poderá orientar a gestante no sentido de se obter a classificação do grupo sanguíneo do feto, através da técnica de P.C.R., e controlará, por meio de outros exames ao feto, da necessidade de outras medidas terapêuticas, chamadas, transfusão de eritrócitos in útero, ou antecipação do parto⁹.

A hemólise associada à incompatibilidade de classificação ABO é limitada às mães do de tipo sanguíneo O nas quais os filhos são do grupo sanguíneo A ou B. Ao inverso das mães do grupo sanguíneo A ou B, nas quais os anticorpos naturais são do tipo IgM, que não atravessam a barreira placentária, as mães do grupo sanguíneo O possuem anticorpos naturais

da classe IgG, que podem atravessar a barreira placentária e originar a DHRN no primeiro filho^{4,8,9}.

O risco da isoimunização Rh após o parto de uma múltipara (mulher que nunca teve filhos) de fator Rh -, é consideravelmente maior no caso de seu feto ser de fator Rh+ e grupo sanguíneo ABO compatível com o materno que no caso de apresentar incompatibilidade no grupo sanguíneo ABO concomitante⁶. O motivo desta diferença está no fato de que as células do grupo sanguíneo ABO que apresentam incompatibilidade serem rapidamente destruídas na circulação materna, diminuindo o risco de exposição ao sistema imune materno^{6,9}.

De acordo com a pesquisa realizada, a fundamentação para o uso de imunoglobulina anti-Rho(D) (Imunoglobulina Anti-D Humana) está na observação de que os anticorpos anti-Rho(D) quando em contato com hemácias Rho(D)-positivo, ligam-se aos locais da superfície das hemácias em que existem antígenos Rho(D), reduzindo-lhes a sobrevivência e impedindo a geração ativa de anticorpos anti-Rho(D) em indivíduos Rho(D)-negativo^{9,10,11}.

A eritroblastose fetal gerada pela incompatibilidade Rho(D) manifesta-se em, aproximadamente, 6% de todos os nascimentos¹². Comumente, a produção de anticorpos pelo organismo materno começa após a primeira gestação, representando assim um risco para a maioria das gestações subsequentes^{10,12}.

Na incompatibilidade de sanguínea ou de fator Rho(D) entre mãe e feto, os eritrócitos do feto podem atravessar para o organismo materno e levar à produção de anticorpos, capazes de atuar contra os eritrócitos do próprio feto e podem retornar, causando assim a DHRN^{10,11}. O mesmo mecanismo de produção de anticorpos pode ser disparado pela transfusão ou injeção intramuscular de sangue Rho(D)-incompatível. Estima-se que 97% dos casos de DHRN são causados por anticorpos maternos anti-Rho(D)^{10,13}.

É recomendado que os genitores sejam examinados para determinar seu fator Rho(D) na primeira gravidez para determinar uma possível indicação para a administração de imunoglobulina anti-Rho(D) o mais cedo possível^{12,13}.

A mensuração de níveis quantitativos de anticorpos podem ser obtidos nas últimas 24 horas após a injeção intramuscular de imunoglobulina anti-Rho(D)¹¹. O pico dos níveis de soro são comumente alcançados em 2 a 3 dias após a administração da imunoglobulina anti-Rho(D)^{11,12}.

A meia-vida da imunoglobulina anti-Rho(D) na circulação de indivíduos que apresentam níveis normais de IgG é de aproximadamente, 3 a 4 semanas^{11,12}.

Tanto a IgG quanto o Complexo de IgG- são metabolizados nas células do sistema retículo endotelial (sistema mononuclear fagocitário), sistema esse que atua na produção de células sanguíneas, na metabolização do ferro e desempenham funções de defesa^{11,12,13}.

4 – CONCLUSÃO

Como forma de prevenção à DHRN, a gestante deve tomar a imunoglobulina anti-Rh ou Anti-D, aplicada na 28ª semana de gestação e também em até 72 horas após o parto, bloqueando, assim, a produção dos anticorpos anti-Rh, evitando a sensibilização da mãe.

A erradicação da eritroblastose fetal tornou-se possível com o advento da imunoglobulina RhD. No entanto a eritroblastose fetal ainda é uma situação que ocorre devido ao acompanhamento ineficiente das gestantes e/ou administração tardia da imunoglobulina.

Mesmo sendo a eficácia da imunoglobulina RhD em impedir a sensibilização em indivíduos Rho(D)parcial não seja determinada, concorda-se que elas devam ser candidatas à imunoglobulina Rho(D).

Mesmo com os avanços na profilaxia da eritroblastose fetal, ainda existem mulheres Rh-negativo com sensibilização após o parto de uma criança Rh-positivo.

5 – REFERÊNCIAS

1. Kumar V, Abbas AK; Fausto N: Robbins e Cotran: *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. 7ª Ed, Elsevier – 2005
2. Rubin E: *Patologia - Bases Clinicopatológicas da Medicina*. 4ª Ed, Guanabara Koogan – 2006
3. Incompatibilidade Sanguínea | DR. Drauzio Varella, Clínica Geral • Gravidez, 2012. Disponível em: <<http://drauziovarella.com.br/mulher-2/gravidez/incompatibilidade-sanguinea/>> Acesso em 29 de outubro de 2013.
4. Vacinas.org.br, Disponível em: <www.vacinas.org.br/vacinas48.htm> Acesso em 30 de outubro de 2013.
5. Schmidt, Luciana Cayres, *Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh*; FEMINA, Julho 2010, vol 38, nº 7

6. Amin Jr J, Fonseca Ala, Chaves Netto H, Junqueira JC. *Rotinas atualizadas em medicina fetal: doença hemolítica perinatal*. J BrasGinecol 1995; 105:177-82.
7. Pereira, Pâmela do Carmo Mesquita. *Isoimunização Rh materna. Profilaxia, diagnóstico e tratamento: aspectos atuais*. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.
8. Nardozza LMM, Szulman A, Barreto JA, Araujo Junior E, Moron AF. *Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional*. Revista da Associação Médica Brasileira. 2010;56:724-8.
9. Baiocchi E, Nardozza LMM. *Aloimunização*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2009;31:311-9.
10. Manolo, José; Nabais, Isabel; Cohen, Álvaro; Fraga, Glória; Gonçalves, Sara. *Doença Hemolítica do Recém Nascido. Consensos em Neonatologia*.
11. Sa, Cynthia Amaral Moura. *Doença hemolítica perinatal pelo fator Rh: experiência de 10 anos do Instituto Fernandes Figueira*. Rio de Janeiro, 2006.
12. Vicente, Lisa Ferreira; Pinto, Graça; Serrano, Fátima; Soares, Clara; Alegria, Ana Maria. *Profilaxia da isoimunização rhd: uma proposta de protocolo*. Acta Médica Portuguesa 2003; 16: 255-260.