

## **Doença Hemolítica Perinatal por Incompatibilidade ao Fator de RH Hemolytic Disease Perinatal Incompatibility by the Rh factor.**

**Ariane Maximiano<sup>a</sup>, Alessandra Barone<sup>a</sup>.**

a: Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, Avenida Santo Amaro, 1.239, Vila Nova Conceição, CEP: 04505-001 São Paulo, SP, Brasil.

### **RESUMO**

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), é causada pela a incompatibilidade sanguínea, podendo ocorrer através dos antígenos eritrocíticos do sistema ABO ou Rh com ênfase ao antígeno D, pois ele é altamente imunogênico e o que mais induz a imunização. A DHPN é caracterizada pela anemia fetal em diferentes graus como a hidropsia fetal, sequelas neuropsicomotoras e óbito fetal. A imunização é necessária para que seja evitada e destruição das hemácias do feto, sendo feita através da aplicação de um soro contendo imunoglobulina anti-D. Este artigo faz uma revisão de alguns aspectos da DHPN, como a fisiopatologia, fatores que condicionam a doença, aloimunização, sintomas e administração da imunoglobulina anti-D.

Palavras-chaves: Doença hemolítica perinatal, Incompatibilidade de RH, Aloimunização Materno-Fetal, Incompatibilidade sanguínea.

### **SUMMARY**

The Hemolytic Disease Perinatal (hemolytic disease) is caused by blood incompatibility can occur through the ABO or Rh antigens. Through the literature review will describe about hemolytic disease due to Rh incompatibility, with emphasis on the D antigen because it is highly immunogenic and induces more immunization. The hemolytic disease is characterized by fetal anemia in different degrees as fetal hydrops, neurological and psychomotor sequelae and fetal death. Alloimmunisation is necessary to preventing and destruction of red blood cells of the fetus, it is made by applying a serum containing anti-D immunoglobulin. This article is a review of some aspects of hemolytic disease such as pathophysiology, factors that cause the disease, alloimmunization, symptoms and administration of anti-D immunoglobulin.

Keywords: hemolytic disease, Rh incompatibility, Alloimmunization Maternal-Fetal Incompatibility blood.

## **Doença Hemolítica Perinatal**

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), ocorre quando anticorpos materno atravessam a barreira placentária e ligam-se a antígenos presentes nas células sanguíneas do feto, causando a hemólise prematura dessas células. Das formas clínicas de hemólise mediado por anticorpos IgG, a DHPN é a mais complexa porque envolve a produção de anticorpos em um indivíduo e destruição celular em outro.<sup>1</sup>

Antigamente era conhecida como eritroblastose fetal devido a hiperplasia medular de série eritróide, marcada pela presença de inúmeros eritroblastos no sangue circulante do recém-nascido.<sup>2</sup>

## **Fisiopatologia**

O antígeno que mais frequentemente induz a imunização é o antígeno D (RH1), altamente imunogênico, mas, teoricamente, qualquer outro antígeno presente em células fetais e ausentes na membrana dos eritrócitos maternos podem estimular a produção de anticorpos.<sup>2</sup>

Mulheres RhD negativas, em primeira gestação, ao gerarem conceptos RhD positivos (herança paterna) podem ser sensibilizadas no momento do parto, produzindo anticorpos anti-D, que, em próxima gestação poderão cruzar a barreira placentária, hemolisando eritrócitos fetais, causando anemia hemolítica perinatal.<sup>3</sup>

O antígeno RhD contribui cerca de 60% dos casos de DHPN em fetos assintomáticos e 90% dos casos de anemia fetal grave.<sup>4</sup>

Os anticorpos anti-D pertencem à classe IgG, sendo capazes de atravessar a barreira placentária e destruir hemácias RhD-positivo fetais. Essa passagem de anticorpos é um processo ativo que envolve um fragmento da fração cristalizável (Fc) do anticorpo anti-D e o receptor de Fc na placenta.<sup>4</sup>

## **Fatores que condicionam a DHPN**

Vários são os fatores que condicionam a DHPN como natureza e título do anticorpo, sensibilização materna e especificidade do aloanticorpo.<sup>2</sup>

Somente os anticorpos IgG são capazes de provocar a DHPN, pois eles atravessam a placenta. Dependendo da capacidade da fixação do complemento, determina-se o grau de hemólise que estão associadas à maior capacidade de determinadas subclasses IgG em ativá-lo, como IgG3 e IgG1. A IgG3 pode ativar complemento até C9, provocando hemólise intravascular, além da extravascular, o que é responsável por anemia grave, com níveis de HB inferiores a 6g/dl. O mais importante é a avaliação da subclasse da IgG e de possíveis associações (IgG3+IgG1) e portanto a determinação de sua capacidade hemolítica. Alguns consideram erroneamente a quantidade de anticorpos circulantes como único parâmetro para prognóstico da evolução da hemólise, que é determinada por testes de titulação.<sup>2</sup>

A sensibilização materna está envolvida no processo de desenvolvimento da DHPN pelos números de abortos e gestações anteriores, quantidades de transfusões prévias e permeabilidade placentária.<sup>2</sup>

### **A Aloimunização Rh e Sintomas**

Os antígenos do sistema Rh são expressos nos eritrócitos fetais desde a 6ª semana gestacional.<sup>5</sup>

A tipagem RhD fetal é, portanto, de primordial interesse da medicina materno-fetal, pois permite a identificação de “ fetos de risco “ para a DHPN e “gestantes de risco” que podem aloimunizar para o antígeno RhD, direcionando para esses grupos a intensificação dos cuidados pré-natais, atualmente empregados a todas as gestantes RhD negativo.<sup>1</sup>

Após a administração da imunoglobulina anti-D não é recomendável realizar novamente a pesquisa de anticorpos anti-D, pois a imunoglobulina administrada poderá ser detectada no sangue materno ainda por período que varia de 6 a 12 semanas e não temos como diferenciar se o anticorpo detectado é de resposta imune materna ou se é proveniente da administração da imunoglobulina.<sup>6</sup>

### **Limitação da aloimunização materna**

Alguns fatores limitam a imunização materna. A barreira placentária impede parcialmente que elementos celulares sejam permutados entre o feto e a mãe, mas permite a passagem de moléculas de cristaloides e coloides.<sup>7</sup>

A incompatibilidade ABO materno-fetal protege e limita a imunização materna no momento do parto, porque o sangue materno é incompatível com o sangue do feto pelo sistema ABO, sendo os anticorpos naturais maternos (anti-A e/ou anti-B) responsáveis pela hemólise das células Rh positivo do recém-nascido, não permitindo o acesso destes ao sistema imune materno, impedindo a sensibilização para o antígeno D.<sup>2</sup>

Por fim, o uso de esteroides também limita a imunização por supressão da resposta imune primária.<sup>2</sup>

### **Administração de imunoglobulina anti-D**

A imunoglobulina anti-D é comercialmente conhecida como Rhogam ou Mastergam, ela é administrada de forma intramuscular promovendo uma proteção de 98% á 99%, quando administrada em doses adequadas.<sup>2</sup>

Uma forma de orientação na administração de imunoglobulina anti-D, é a utilização do teste de Kleihauer, que nos auxilia na pesquisa de hemoglobina fetal no sangue materno, ajudando a identificar as mulheres com uma grande hemorragia materno-fetal.<sup>8</sup> A dose de imunoglobulina será determinada de acordo com a idade gestacional, portanto caso a gestação termine com 13 semanas, uma dose de 50 µg é o suficiente para proteger a mãe contra o volume de sangue fetal (<2,5 ml) do primeiro trimestre.<sup>9,7</sup> Após as 13 semanas de vida gestacional, a dose administrada é de 300 µg.<sup>10</sup>

Quando as gestantes Rh negativo sofrerem aborto espontâneo ou aborto provocado e que não são imunizadas, elas deverão fazer o Ig anti-D.<sup>10</sup> No caso do aborto espontâneo ocorrido no primeiro trimestre o risco da aloimunização é de 4-5%.<sup>11</sup>

A administração da imunoglobulina em casos de hemorragia só é necessária em casos de hemorragia abundante ou repetitiva. Quando a hemorragia é escassa não há necessidade da administração.

A administração deve ser feita de acordo com a idade gestacional. Se ocorrer hemorragia no 2º e 3º trimestre da gravidez, associada à placenta prévia ou o descolamento da placenta, devemos realizar o teste de Kleihauer.<sup>10</sup>

Assim que completarem as 28 semanas de gestação, as gestantes Rh negativas não imunizadas devem receber uma dose de 300µg.<sup>10</sup>

No caso da morte intrauterina, se o feto era Rh positivo, independente da idade gestacional, a administração deve ser feita imediatamente após o parto. Mesmo quando o momento da morte fetal for desconhecido ou que não seja possível a determinação do grupo sanguíneo do feto, devemos sempre administrar a imunoglobulina anti-D.<sup>8,12.</sup>

De preferência nas 72 horas seguintes do parto, assim que o sangue do cordão revelar que o feto é Rh positivo deve ser administrado uma dose de 300µg e essa administração deve ocorrer o mais breve possível. Mesmo as gestantes que receberam a imunoprofilaxia no terceiro trimestre da gravidez, deverão receber essa dose. A profilaxia adiada não é tão eficaz, porém ela deve ser realizada.<sup>9</sup>

### **Cálculo da hemorragia transplacentar**

Para que seja feito esse cálculo, precisamos fazer o teste de Kleihauer para calcular e saber a quantidade de Ig anti-D adequada.

Se a hemorragia feto-materna for  $\leq 25$  ml deve ser administrada uma dose de 300µg.

Se a hemorragia feto-materna for  $>25$ ml e  $<50$ ml, deverá ser administrada duas doses de 300µg.

Para 30ml de sangue fetal na circulação materna devemos administrar 300µg de Ig anti-D, Essa é a quantidade ideal para que seja feita a proteção do sangue fetal na circulação.

### **Determinação do antígeno Rh**

O estudo imunohematológico realizado em lâmina não é uma técnica atual. Hoje são utilizadas técnicas em tubo, gel de centrifugação e PCR (ainda pouco utilizado no Brasil).<sup>13</sup>

Para melhor prática em Imunohematologia, o laboratório deve dispor de duas técnicas para liberação dos resultados, podendo ser dois métodos distintos ou dois kits de marcas diferentes.<sup>13</sup>

### **Tratamento**

As transfusões intrauterina são as mais indicadas nos casos graves, prevenindo morte ou hidropsia fetal. Esse procedimento tem como objetivo manter o volume efetivo de eritrócitos no feto. Transfusão de concentrados de hemácias em recém nascidos também podem ser realizadas para correção da anemia e melhoria dos níveis de pressão parcial de O<sub>2</sub>.<sup>2</sup>

Na detenção do aumento da bilirrubina indireta, usamos a fototerapia nas formas ictericas leves, onde há exposição do recém-nascido à luz branca ou azul, que promovem a fotoisomerização da bilirrubina, transformando em isômeros não tóxicos.<sup>2</sup>

Podemos fazer a remoção dos anticorpos maternos e correção da anemia, através da exosanguíneo transfusão, nos casos graves e muito graves.<sup>2</sup>

### **Exosanguíneo transfusão**

A exosanguíneo transfusão é a substituição do sangue do recém-nascido, por meio da retirada de múltiplas alíquotas, por uma quantidade igual de sangue de um doador homólogo. Essa técnica tem por finalidade corrigir a anemia e restaurar a frequência cardíaca, remover os anticorpos maternos circulantes, remover os glóbulos sensibilizados e remover a bilirrubina não conjugada antes de sua difusão para os tecidos.<sup>2</sup>

Os critérios para a indicação de exosanguíneo transfusão durante as primeiras 24 horas de vida, são o teste de antiglobulina direto (positivo), bilirrubina indireta (>4mg/dl e/ou elevação rápida da BI(>0,5mg/hora)), Hb do cordão <13g/dl, e após 24 horas de vida, o nível de bilirrubina indireta é >18-22mg/dl ou a elevação rápida. <sup>2</sup>

Antes de realizar uma exsanguíneo transfusão, deve ser administrada uma concentração de 1gr/kg de albumina, principalmente se a albumina sérica for baixa, ou seja, inferior a 3gr/dl.

### **Fototerapia**

A fototerapia tem como objetivo básico a prevenção da hiperbilirrubenemia em recém-nascidos, seja de causa hemolítica ou não hemolítica. A exposição da bilirrubina à luz promove a formação de fotoisômeros configuracionais e estruturais, que são excretados na bile e na urina, sem a necessidade de conjugação hepática.<sup>14</sup>

A maior absorção da luz pela bilirrubina ocorre na faixa de comprimento de onda entre 440 e 460 nm. As fontes de luz utilizadas são as fluorescentes de cor branca ou azul. A luz branca cujo comprimento de onda varia, não é tão eficaz quanto a luz azul, porém tem um custo menor e menos efeito colaterais.<sup>14</sup>

### **Amniocentese**

Um bom índice para avaliar a hemólise intrauterina e bem estar fetal é a concentração de bilirrubina achada em líquido amniótico obtido através da amniocentese. Normalmente são executadas em mulheres já aloimunizadas que tem histórias de gestações anteriores com fetos acometidos ou tem um título de anticorpo acima do estabelecido como crítico.

A amniocentese consiste na punção e posterior análise do líquido amniótico. A primeira punção é geralmente realizada entre a 28<sup>o</sup> e 29<sup>o</sup> semanas de gestação. A avaliação do risco fetal em casos da DHPN é feita até o momento do parto através de punções periódicas, permitindo o diagnóstico de hipermaturidade, sofrimento fetal, doenças metabólicas, prognóstico da DHPN, determinação de malformações congênitas e anormalidades cromossômicas.<sup>2</sup>

### **Cordocentese**

A cordocentese é feita através da punção do cordão umbilical, na maioria das vezes a veia umbilical. Sempre com o auxílio da monitoração da ultrassonografia.<sup>15</sup>

Com a análise do sangue fetal, podem ser realizados inúmeros diagnósticos, os mais importantes são os estudos de desordens genéticas e hematológicas, infecção fetal, deficiências imunológicas e doenças metabólicas, como as pesquisa da DHPN e anemia fetal.<sup>15</sup>

É recomendado quando as determinações consecutivas do líquido amniótico indicam DHPN severa, quando o título de anti-D é alto, indícios de hidropsia, ou quando em gestações prévias aconteceram a DHPN. Este procedimento permite o tratamento do feto acometido e o diagnóstico.<sup>2</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Através dessa revisão bibliográfica, foi observado que a DHPN contribui de uma forma significativa para as taxas de morbidade e mortalidade perinatal, pois ainda há negligência médica em questão à administração da imunoglobulina.

Na primeira consulta do acompanhamento do pré-natal, já deve ser verificado a presença de anticorpo anti-D na circulação materna, e repetir esse teste no final do segundo trimestre da gravidez, se caso a gestante continuar sem o anticorpo anti-D.

É importante também o médico saber o histórico da paciente, pois se a gestante já teve algum aborto espontâneo ou induzido, ou até mesmo já utilizou alguma das formas invasivas de tratamento, a paciente deve ter uma atenção maior, e doses diferentes a ser administradas.

Um fator muito importante é que a administração da imunoglobulina deve ser feita até 72 horas após o parto, para que o resultado seja o esperado.

A forma mais eficaz e menos invasiva é a administração via intramuscular da imunoglobulina anti-D.

Existem algumas formas de diagnóstico e tratamento que são muito invasivos como exemplo a amniocentese, pois ela aumenta a sensibilização materna, pode provocar o descolamento placentário e aborto espontâneo.



Podemos citar também o risco da cordocentese, pois a mortalidade fetal de amostra intrauterina é entre 1% a 2%, além de oferecer um risco alto de hemorragia materno-fetal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machado IN, Barini. Doença Hemolítica Perinatal: Aspectos Atuais. Ver Ciênc Med 2006;15(01):69-74.
2. Azevedo MRA. Hematologia Básica: Fisiopatologia e estudo laboratorial. 4ªed. São Paulo: Livraria Luana Editora, 2008. 480 p.
3. Baiochi E, Camano L, Sass N, Colas OR. Frequência dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e RhD em puérperas e seus recém-nascidos. Rev Assoc Med Bras 2007;53(01):44-6.
4. Lambin P, Debbia M, Puillandre P, Brossard Y. IgG1 and IgG3 anti-D in maternal serum and on the RBCs of infants suffering from HDN: relationship with the severity of the disease. Transfusion 2002; 42: 1537-46.
5. Chown B. On a search for Rhesus antibodies in very young fetuses. Arch Disc. Child 1955;30:232-233.
6. Gooch A, Parker J, Wray J, Qureshi H. Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. Transfus Med 2007;17:252-62.
7. Ferri RG, Calich VLG, Vaz CAC. Imunologia. 2nd ed. São Paulo: Artes Med; 1979. 317p.
8. Acog: Prevention of Rh D Alloimmunization. Clinical management for Obstetrician-Gynecologists practice bulletin 1999;93(5):4
9. Kumbel BM. On the mechanism of tolerance to the RhD antigen mediated by passive anti-D (RhD prophylaxis). Immunology Letters 2002;82:67-73
10. Vicente LF, Pinto G, Serrano F, Soares C, Alegria AM. Profilaxia da isoimunização RhD: uma proposta de protocolo. Acta Méd Port 2003;16:255-260.

11. Hughes RG. Causes and clinical consequences of Rhesus D Haemolytic disease of the newborn: a study of a Scottish population. Br JOG 1994;101:297-300
12. Recommendations for the use of anti-d immunoglobulin for Rh prophylaxis. Guidelines. Joint working group of British Blood Transfusion Society and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Transfusion Med 1999;9:93-97
13. Control Lab. Controle de qualidade no laboratório. [citado 01 abril 2014]. Disponível em: [http://www.controllab.com.br/pdf/instrucao\\_tc\\_ih.pdf](http://www.controllab.com.br/pdf/instrucao_tc_ih.pdf)
14. Bassetto MCA, Brock R, Wajnsztein. Neonatologia: um convite a atuação fonoaudiológica. 4º ed. São Paulo: Lovise; 1998. 374 p.
15. USB. Ultrassonografia [citado 25 abril 2014]. Disponível em: <http://www.usbipanema.com.br/site/atuacoes/pagina/153/Cordocentese>