

**COMPROMETIMENTO PERINATAL NA ALOIMUNIZAÇÃO
ERITROCITÁRIA RhD: SÉRIE DE CASOS.**

Maria Eduarda Pires de Azevedo Albuquerque¹

Maria Kamila Menezes Camilo Vasconcelos¹

Alex Sandro Rolland Souza²

Juliana Schettini³

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife-PE, Brasil.

² Serviço de Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, Brasil. Prof. Adjunto do Departamento Materno Infantil da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brasil. Prof. da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife-PE, Brasil.

³ Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Pernambuco (SES), Recife- PE, Brasil.

Autor correspondente:

Alex Sandro Rolland Souza

Rua dos Coelhos, 300

50070-550 Boa Vista, Recife – PE, Brasil

Telefone: (81) 98788-7924

E-mail: alexrolland@uol.com.br

Resumo

Objetivo: descrever os resultados perinatais de mulheres com aloimunização eritrocitária. **Métodos:** foi realizado estudo transversal analisando dados secundários de um banco de dados que acompanhou cerca de 83 gestantes RhD negativo no IMIP no período de 2011 a 2015. Foram incluídas as 16 gestantes aloimunizadas que apresentaram anticorpos irregulares positivo. Foram excluídas 5 gestantes aloimunizadas que não tinham resumo de alta ou informações neonatais ou não foi possível o contato para coleta de dados neonatais ou não realizaram o painel de hemácias. **Resultados:** a mediana de idade materna foi de 33 anos, 8 (72%) paucíparas, 6 (54,5%) tinham antecedentes de recém-nascido acometido por DHPN. Obtivemos 11 fetos com aloimunização eritrocitária para o estudo. Não observamos casos de natimortos, porém ocorreu 01(9,1%) óbito neonatal precoce (<7 dias), 03 (27,3%) fetos realizaram transfusão intrauterina, 05 (45,4%) recém-nascidos realizaram exsanguíneotransfusão, 10(90,1%) realizaram fototerapia, 04(36,4%) necessitaram de oxigenoterapia, 07(63,6%) de internamento na UCI e 03(27,3%) na UTI. O anticorpo antieritrocitário mais observado foi o anti-D. **Conclusão:** a aloimunização eritrocitária materna ainda é uma realidade em nosso meio mesmo com o advento da imunoprofilaxia. Apesar de existir a imunoprofilaxia, o anti-D persiste sendo o anticorpo associado aos casos mais frequentes e graves de comprometimento perinatal.

Palavras chaves: anemia; ultrassonografia com Doppler; transfusão sanguínea intrauterina; terapia fetal.

Abstract:

Objective: To describe the perinatal outcomes of women with erythrocytic alloimmunization. **Method:** a cross-sectional study analyzing secondary data from a database that followed about 83 RhD negative pregnant women at IMIP hospital during the period of 2011 to 2015. Were included 16 isoimmunized pregnant women who had positive irregular antibodies. We excluded 5 isoimmunized pregnant women who did not have their discharge summaries or neonatal information or couldn't be contacted for neonatal data to be collected. **Results:** The median maternal age was 33 years, 8 (72%) had less than 3 children, 6 (54.5%) had a history of newborn affected by hemolytic disease. We have obtained 11 fetuses with erythrocytic alloimmunization for the study. There were no cases of stillbirth, but there was 01 (9.1%) early neonatal death (<7 days), 03 (27.3%) fetuses underwent intrauterine transfusion, 05 (45.4%) infants underwent exsanguino-transfusion, 10 (90.1%) underwent phototherapy, 04 (36.4%) required oxygen therapy, 07 (63.6%) of ICU stay and 03 (27.3%) stayed in the NICU. The primary antibody was antierythrocytic anti-D and it was the main related to severe cases. **Conclusion:** maternal erythrocytic alloimmunization is still a reality in our midst even with the advent of immunoprophylaxis. The anti-D antibody persists on being associated with more severe cases of perinatal compromise.

Key words: anemia; Doppler Ultrasonography; intrauterine blood transfusion; Fetal therapies.

Introdução

A doença hemolítica perinatal (DHPN) consiste na passagem de eritrócitos fetais, com antígenos de superfície ausentes na mãe, através da placenta para a circulação materna.^{1,2} Na primeira exposição às hemácias fetais, o sistema imune materno pode ser sensibilizado, produzindo anticorpos da classe IgM (aloimunização), os quais não atravessam a barreira placentária.^{1,2} Em uma segunda exposição, às hemácias antigenicamente distintas, são produzidos anticorpos da classe IgG que são capazes de atravessar a barreira placentária, chegar à circulação fetal, causando hemólise e determinar casos leves à graves de anemia fetal, distúrbios na produção do líquido amniótico, natimortos, parto prematuro, *kernicterus*, entre outros. As repercussões da DHPN no feto e no recém-nascido podem ser as mais diversas.^{1,2}

Os casos mais graves de DHPN são pelos antígenos do sistema RhD por ser o mais imunogênico. Embora outros antígenos do sistema Kell, Duffy, Lutheran, MNS, entre outros, também possam estar presentes.^{1,3} Nos países desenvolvidos houve um grande decréscimo dos casos de aloimunização eritrocitária RhD devido ao advento da profilaxia com a imunoglobulina anti-D.^{1,3} No Brasil ainda se observa uma alta incidência de recém-nascidos acometidos de DHPN pelo antígeno RhD, sugerindo falhas no cumprimento dos protocolos de acompanhamento e profilaxia.⁴⁻⁶

Nos últimos anos houve um grande avanço no acompanhamento da aloimunização fetal, pois foi observada uma correlação entre a velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média (ACM), evidenciada pela dopplervelocimetria, e os níveis de hemoglobina fetal. Quanto menor o nível de hemoglobina fetal, maior a velocidade do pico sistólico da ACM.^{7,8} Esta técnica diminuiu a necessidade de procedimentos diagnósticos invasivos, como a amniocentese e a cordocentese, com a finalidade do diagnóstico da anemia fetal.

Então, atualmente, a velocidade do pico sistólico na ACM é o padrão-ouro para o diagnóstico de fetos anêmicos.^{7,8}

A DHPN tem elevado impacto emocional sobre as mulheres, que em alguns casos, não conseguem conceber recém-nascidos vivos ou quando concebem existe o risco de recém-nascido apresentar retardo mental, em decorrência de sequelas da hiperbilirrubinemia sobre o sistema nervoso central.⁶ Existe ainda o aumento de custos com elevado número de consultas no pré-natal de alto risco e frequentes internamentos na gestação, afastando-as do lar e do trabalho.⁶ Além disso, há ainda os custos para o sistema público de saúde, com exames e procedimentos dispendiosos nas gestantes, tais como ultrassonografias com Doppler, cordocentese e transfusão-fetal intraútero, e no recém-nascido, com fototerapia, permanência prolongada nos berçários e Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e exsanguíneo-transfusões.⁶

Desta forma, são importantes estudos que avaliem os resultados perinatais de gestantes acometidas por aloimunização eritrocitária, para se obter dados mais recentes em nossa população e programar novas políticas públicas de saúde quando necessário.

Métodos

Foi realizado um estudo de série de casos utilizando um banco de dados do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação Imunológica de Gestantes RhD Negativo: Estudo Exploratório” já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) (CEP-IMIP 3437-13), no período de fevereiro a julho de 2016. Das gestantes RhD negativas contida no banco de dados foram incluídas as que apresentavam-se com aloimunização eritrocitária e avaliados os resultados fetais e neonatais. Foram excluídas as gestantes que não foi possível a coleta dos dados perinatais ou não realizaram o painel de hemácias. As variáveis analisadas foram idade materna, paridade, idade gestacional, antecedentes obstétricos de gestantes com aloimunização eritrocitária, fenotipagem sanguínea e complicações fetais.

A fenotipagem sanguínea ABO-RhD foi realizada pela técnica de aglutinação em tubo, a pesquisa de anticorpos antieritrocitários (PAI) pela técnica da antigamaglobulina humana ou teste de Coombs indireto ambos os testes no IMIP, enquanto o painel de hemácias foi realizado na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) através da análise do soro materno frente a um painel de dez ou onze hemácias portadoras de antígenos dos sistemas Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (JKa, JKb), Lewis (Lea, Leb), MNS (M, N, S, s), P e Lutheran (Lua) com objetivo de identificar quais anticorpos estão envolvidos.

Para análise descritiva utilizou-se o programa Epi Info 3.5.4 para Windows (*Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Estados Unidos da América*). Foram construídas tabelas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas e calculadas medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas. O

presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP (CEP-IMIP 3437-13). Foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em virtude da dificuldade em localizar as pacientes para nova assinatura.

Resultados

Das 83 gestantes RhD negativas, 16 apresentaram aloimunização eritrocitária (19%). Destas, foram excluídas cinco gestantes por ausência dos dados e não terem realizado o painel de hemácias. Houveram casos de pacientes terem sido admitidas com aloimunização e imediatamente encaminhada para sala de partos.

Das 11 gestantes a idade materna variou de 22 a 41 anos com mediana de 33 anos. Na Tabela 1 os dados biológicos e obstétricos das gestantes com aloimunização eritrocitária foram descritos e na Tabela 2 constam os antecedentes obstétricos. Destaca-se que seis mulheres (54,5%) possuíam um histórico de DHPN e nenhuma gestante tinha antecedente de hemotransfusão sanguínea que poderia justificar uma aloimunização prévia.

Com relação a fenotipagem sanguínea ABO-RhD, cinco gestantes (45,5%) eram A, três (27,3%) B, uma (9,1%) AB e duas (18,2%) O e todas eram RhD negativo e D fraco (Du) negativo. Na análise do painel de hemácias foram encontrados oito pacientes com os anticorpos anti-D (72%) e três com anti-D e anti-C (28%). Não foram encontrados outros anticorpos para os antígenos de outros sistemas sanguíneos.

As principais complicações fetais estão descritas na Figura 1 e a anemia fetal foi o achado mais frequente, sendo identificada em seis (54,5%) dos fetos. Das 11 pacientes, seis (54,5%) tinham antecedentes de fetos acometidos, inclusive três com casos de natimorto e quatro com icterícia neonatal (66,7%) e necessidade de fototerapia.

Discussão

A DHPN tem grande impacto na morbimortalidade perinatal.¹⁰ A prevalência da aloimunização eritrocitária neste trabalho foi bastante elevada quando comparada aos estudos internacionais com gestantes RhD negativo onde as cifras são menores que 2%.^{10,11,13} A manutenção deste percentual está relacionada a sensibilização silenciosa na gestação, aos abortamentos ilegais, à não-prescrição da profilaxia com Ig anti-D pelos profissionais de saúde ou sua realização fora de tempo hábil e o desabastecimento em algumas maternidades da Ig anti-D.⁶

A aloimunização ABO e RhD é responsável por aproximadamente 97% a 98% dos casos de DHPN.^{9,10} E que os anticorpos anti-D são os responsáveis por significativa parcela de fetos em maior gravidade desta doença.⁹⁻¹¹ Em nossa amostra, o anticorpo anti-D foi o mais encontrado em nossa. Ao contrário da literatura mundial, em que a imunoprofilaxia na gestação com anti-D e após o parto reduziu significativamente o anti-D, e outros anticorpos mais raros passaram a estar relacionados à aloimunização, como o anti-E, anti-c, anti-K, anti-s entre outros.^{11,12} Destaca-se que a nossa amostra foi pequena.

No nosso estudo o fenótipo A negativo foi o mais frequente. O sistema sanguíneo Rh tem como os mais importantes antígenos os C, c, D e E. A presença ou ausência do antígeno D é o que garante a positividade ou negatividade para o fator Rh. Em estudo realizado com mulheres gestantes, puérperas e pós abortamento na região metropolitana do Recife em 1983, a frequência de aloimunização foi de 13,2% das quais, 78% corresponderam a anticorpos anti-D. Os anticorpos anti-E, anti-C, anti-c e anti-e foram também observados, sendo o sistema RhD implicado na maioria dos casos.⁵ Não dispomos de dados mais recentes na população recifense acerca de anticorpos anti-eritrocitários na população de gestantes ou puérperas na literatura pesquisada.

Entre as técnicas não invasivas, merece destaque a ultrassonografia obstétrica com Doppler colorido. O pico sistólico da artéria cerebral média fetal (ACM) mostrou-se um excelente marcador do grau de anemia fetal e, por conseguinte, da gravidade da DHPN nos fetos acometidos.^{7,8} Na DHPN ocorre um aumento do aporte sanguíneo na ACM em condições de anemia decorrentes da diminuição da resistência vascular cerebral e da viscosidade sanguínea.^{7,8} Um estudo multicêntrico internacional correlacionou a idade gestacional com o pico sistólico esperado, definindo feto em condições de anemia significativa aqueles acima de 1,5 múltiplo da mediana (MoM). A sensibilidade foi de 100% para anemia moderada e grave, com um falso positivo de 12%.^{7,8} Este método tem a vantagem de não ser invasivo, de reduzir a necessidade de técnicas invasivas para avaliação de acometimento fetal, é mais facilmente executável, não há riscos de isoimunização materna e é desprovido de efeitos colaterais adversos materno-fetais.^{7,8}

A maioria das nossas gestantes era jovens, paucíparas, com antecedentes de fetos acometidos pela DHPN inclusive de natimorto e apesar disto, foram diagnosticadas apenas no segundo ou terceiro trimestre que configura um atraso diagnóstico. Por sua vez, a anemia fetal persistiu como a complicação mais frequente nos fetos de mães aloimunizadas e em virtude disto, foi realizada a transfusão intrauterina.

Com o objetivo de reduzir a hiperbilirrubinemia do neonato que é expressa através de icterícia, foram utilizadas a fototerapia e exsanguíneotransfusão fetal. A fototerapia é um dos pilares do tratamento da icterícia neonatal, para evitar que os níveis de bilirrubina muito elevados provoquem o *Kernicterus*.^{13,14} A exsanguíneo-transfusão foi necessária em mais de 50% dos recém-nascidos, pois corrige a anemia, reduz a bilirrubina e os níveis de anticorpos circulantes. A decisão na terapêutica para exsanguíneo-transfusão baseia-se na idade gestacional ao nascimento, nas concentrações de bilirrubina, especialmente se acima de 25 mg/dl (428 µmol/L) e em seu incremento maior que 0,5 mg/dl/h, bem

como na presença de cofatores como hemólise, asfixia, sepse, acidose e sinais de encefalopatia como hipertonia, febre entre outros.¹⁵⁻¹⁷

Vale destacar que a aloimunização eritrocitária apresenta consequências negativas aos pacientes como aumento do risco de reação transfusional hemolítica, redução do número de bolsas de sangue compatíveis em caso de necessidade de hemotransfusão futura, destruição de eritrócitos alogênicos (reação hemolítica transfusional), destruição dos eritrócitos autólogos (anemia hemolítica autoimune), danos a tecidos transplantados e destruição de eritrócitos fetais (doença hemolítica perinatal).¹⁸

Apesar do advento da profilaxia para a prevenção da aloimunização RhD materna, casos com comprometimento perinatal grave continuam ocorrendo em nosso meio com repercussões físicas, emocionais e financeiras para as mães, além da alta morbidade perinatal. O anticorpo anti-D permanece infelizmente como o principal anticorpo identificado em nossa população.

Referências

1. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'shaughnessy RW. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn due to Multiple Maternal Antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 68.e1-5.
2. Zugaib M. *Medicina Fetal*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 1999.
3. Schmidt LC, Corrêa Júnior MD, Loures LF. Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh. *Femina* 2010; 38: 345-52.
4. Kirk JM. Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 452-62.
5. Howard H, Martlew V, McFadyen I, Clarke C, Duguid J, Bromilow I, Eggington J. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78: F62-6.
6. Schettini J. Retorno à década de 70 na prevenção da doença hemolítica perinatal? *Femina* 2011; 39: 423-4.
7. Mari G, Zimmermann R, Moise KJ Jr, Deter RL. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1117-20.
8. Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnostic by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization: Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
9. Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol Journal* 2005; 42: 169-78.
10. Takeshita A, Watanabe H, Fijihara H, Oshida M, Yurugi K, Tomoda Y, Uchikawa M, Kino S, Ohto H. Collaborative study of irregular erythrocyte antibodies in

- Japan: Results from the Japanese study group of allo-immunity and antigen diversity in Asian populations. *Transfus Apher Sci* 2010; 43: 3-8.
11. Hassan MN, Mohd Noor NH, Johan Noor SR, Sukri SA, Mustafa R, Luc Aster HV. Hemolytic disease of fetus and newborn due to maternal red blood cell alloantibodies in the Malay population. *Asian J Transfus Sci* 2014;8:113-7.
 12. Tamima Al-Dughaiishi, Ikhlass S. Al-Rubkhi, Maymoona Al-Duhli, Yusra Al-Harrasi, and Vaidyanathan Gowri. Alloimmunization due to red cell antibodies in Rhesus positive Omani Pregnant Women: Maternal and Perinatal outcome. *Asian J Transfus Sci* 2015; 9: 150-4.
 13. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1020-5.
 14. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, Kanhai HH Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 171-7.
 15. Smits-Wintjens VE, Rath ME, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Walther FJ, Lopriore E. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonatology* 2013; 103: 141-7.
 16. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 265-71.
 17. De Boer I, Zeestraten EC, Lopriore E, et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 54.

18. Poole J, Daniels G. Blood group antibodies and their significance in transfusion medicine. *Transf Med Rev* 2007; 21: 58-71.

Tabela 1. Dados biológicos e obstétricos de gestantes com aloimunização eritrocitária.

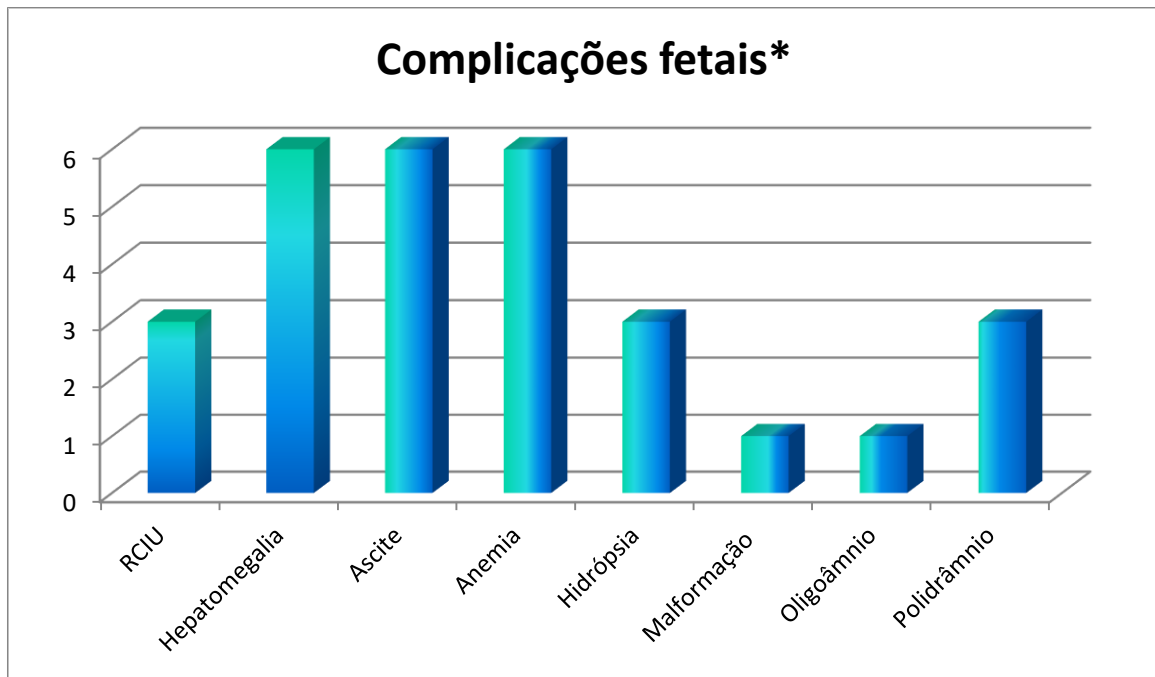
Variáveis	N	%
• Idade materna		
22-29 anos	4	36,4
30-35 anos	3	27,3
36-41 anos	4	36,4
• Paridade		
<=2	3	27,3
>2	8	72,7
• Idade gestacional		
<28	1	9,1
>=28-32	3	27,3
>=36	7	63,7

Tabela 2. Antecedentes obstétricos de gestantes com aloimunização eritrocitária

Antecedentes *	N	%
• Abortamento		
Sim	4	36,4
Não	7	63,6
• Natimorto		
Sim	3	27,3
Não	8	72,7
• RN com icterícia		
Sim	4	36,4
Não	7	63,6
• RN com fototerapia		
Sim	4	36,4
Não	7	63,6
• RN com TIU		
Sim	0	0
Não	11	100

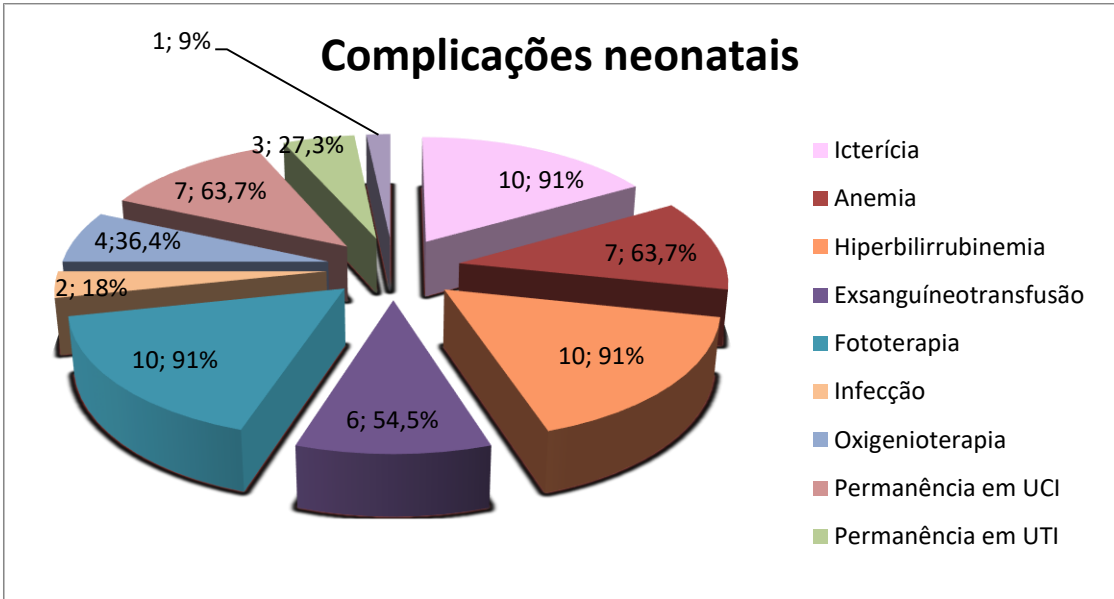
* Um RN pode apresentar mais de uma complicação neonatal; RN: recém-nascido; TIU: transfusão intrauterina.

Figura 1. Principais complicações fetais em gestantes com aloimunização eritrocitária.



* Um feto pode apresentar mais de uma complicação. RCIU: restrição de crescimento intrauterino.

Figura 2. Principais complicações neonatais em gestantes com aloimunização eritrocitária.



*Um neonato pode apresentar mais de uma complicação.