

CDD: 618.9215

CDU: 616.15-053.31

PROFILAXIA DA DOENÇA HEMOLÍTICA
PERINATAL

PEDRO LUIZ COSTA *

Analisam-se os mecanismos da imunização, a prevenção, sua história, os fundamentos dos trabalhos pioneiros de pesquisadores americanos e ingleses.

O mecanismo de ação das imunoglobulinas anti-Rho (D) é desconhecido. Alinham-se as hipóteses mais aceitas

As indicações, as doses e os riscos do uso da imunoglobulina anti Rho (D).

O uso generalizado da gamaglobulina anti-D resultará na baixa da mortalidade perinatal associada com a eritroblastose fetal.

Quando não se conheciam e não eram aplicadas, em grande escala, as medidas profiláticas atuais, estimava-se que cerca de 1% de todos os recém-nascidos eram afetados pela doença hemolítica.

Ainda que as mães recebessem os cuidados mais atualizados, incluindo-se análise espectrofotométrica do líquido amniótico, a transfusão intra-uterina e a transfusão de substituição, teríamos, mesmo assim, uma

mortalidade perinatal superior a 10%. (5,6)

Em Medicina dificilmente encontrar-se-á uma doença sobre a qual, no espaço de menos de 30 anos, se tenha conhecido a etiologia, a patogênica, a terapêutica e a profilaxia, como aconteceu com a doença hemolítica do recém-nascido.

Desde os trabalhos iniciais de Levine em 1939 e a descoberta do sistema Rh, por Landsteiner e Wiener em 1940, muito se estudou sobre a patogênica e a terapêutica da doença até 1960, quando tiveram início os estudos sobre a prevenção e os primeiros ensaios clínicos, em 1964, com a imunoprofilaxia pela imunoglobulina anti-D. (8)

Muitos trabalhos foram realizados antes sobre a prevenção da doença hemolítica, mas todos tiveram vida efêmera, tão rápida quanto a falta de bases científicas sólidas que sustentassem as teses equacionais.

Charles e Friedmann resumem os trabalhos anteriores a 1960, nos seguintes itens:

* Professor-adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS.
Professor Titular de Obstetrícia da Fundação Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre.
Diretor da Maternidade Mário Totta — Porto Alegre-RS.
Chefe da Clínica Ginecológica e Obstetrícia do Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre — RS.

1) prevenção da sensibilização materna;

2) prevenção da produção de anticorpos em mulheres já imunizadas;

3) neutralização de anticorpos;

4) remoção mecânica de anticorpos maternos;

5) alteração dos anticorpos maternos;

6) prevenção das combinações antígeno-anticorpos;

7) prevenção ou modificação dos processos hemolíticos.

Seria longo enumerar todos os tratamentos propostos, como dissemos de vida efêmera e de duvidosos resultados efetivos.

Dois mecanismos são fundamentais, durante a gestação, no que diz respeito à imunização: a) repetidas pequenas hemorragias transplacentárias durante a gestação e b) grandes hemorragias, especialmente como resultado de um parto anormal. Pode-se relacionar a imunização ao tempo e ao tamanho da hemorragia transplacentária.

Há fatores obstétricos que predis põem a maiores hemorragias transplacentárias: toxemia gravídica, cesariana, parto pélvico, extração manual de placenta, versão por manobras internas e externas, parto vaginal assistido, amniocentese, espaço interpartal muito curto. Sofrimento fetal inexplicado ou recém-nascido anêmico no parto falam a favor de uma grande hemorragia transplacentária. (4)

Pollach, Gormann e Freda lembram que há três caminhos pelos quais uma mãe pode receber o necessário estímulo antígeno:

1 — Durante a sua vida fetal, de

células Rh positivo da sua própria mãe.

2 — Prévia transfusão ou injeção intramuscular de sangue Rh positivo.

3 — Ou uma prévia gravidez com conceito Rh positivo. (8)

O primeiro caminho, ou seja, a sensibilização do feto Rh negativo inteiro por células Rh positivo da própria mãe tem sido ultimamente enfatizado e parece explicar algumas imunizações encontradas em primigestas. Beer examinou 40 crianças Rh negativo, entre 3 e 20 meses, nascidas de mães Rh positivo e encontrou em uma anticorpos anti-D e cita um trabalho de Hidemann que julga ser de 5% a taxa de recém-nascidos Rh negativo sensibilizados in utero. (1)

Torna-se importante aprofundar esta pesquisa, pois seria mais uma indicação de imunoprofilaxia.

Segundo Pollack, Gorman e Freda o início da imunidade é fenômeno de tudo ou nada e não há memória de um prévio desafio antigênico que não tenha imunizado. (8)

Isto também poderia ser dito de outra maneira ou seja, que a probabilidade de uma mãe tornar-se imunizada não é influenciada pelo número de gravidezes prévias com recém-nascidos Rh positivo.

Após a exposição ao antígeno, os indivíduos Rh negativo levam algumas semanas para revelar os anticorpos e, em geral, o primeiro anticorpo detectado é a imunoglobulina 75(IgG). Em cerca de 25% a 30% dos grupos imunizados a resposta primária ocorre sem que se detectem anticorpos circulantes, sendo às vezes necessário usar técnicas muito sensí-

veis, como os métodos enzimáticos. (8,11)

Para que a resposta imunitária secundária ocorra, basta a exposição a doses pequeníssimas de antígeno.

Ao lado destes mecanismos imunológicos, existem fatores de proteção materna influenciando a imunização ainda que esta dependa essencialmente da presença da hemorragia transplacentária e sua quantidade:

1 — Incompatibilidade ABO entre a mãe e feto.

2 — Incompatibilidade em relação a outros grupos sanguíneos.

3 — O genótipo Rh do recém-nascido.

4 — O sexo do recém-nascido.

5 — A magnitude da hemorragia transplacentária.

6 — A tolerância imunológica.

7 — Outros fatores genéticos.

8 — Inércia na gravidez. (4)

Em 1960, quase concomitantemente, Gorman, Pollack e Freda, nos Estados Unidos, e em Liverpool Finn e Clarke, partindo de princípios diferentes, iniciaram os estudos da profilaxia da doença hemolítica perinatal pela imunossupressão da sensibilização materna pelo fator Rh (D). (2,4,7,8)

Os trabalhos de Levine, em 1943, sobre a prevenção natural que ocorre quando o feto é incompatível também no sistema ABO com a mãe foram os inspiradores das pesquisas que se desenvolveram, em Liverpool. (3,4)

Já Freda, Gorman e Pollack basearam suas pesquisas na afirmação de Theobald Smith, em 1909, de que em presença de anticorpo passivo, o antígeno correspondente não imunizará. (8,7,10)

A dose de anticorpo necessária para um determinado grau de imunossupressão está relacionada à quantidade de antígenos com a qual entrará em contacto. (7,8)

Afirma-se que, quando as doses de anticorpos passivos são pequenas, paradoxalmente, ao invés de ser suprimida, a resposta imunitária é exaltada. (7,8,9)

Não se sabe e discute-se o mecanismo de ação das imunoglobulinas. (9)

Para uns há um bloqueio dos sítios antigênicos, prevenindo a estimulação das células antígeno sensitivas, imunocompetentes. Quando cerca de 50% dos sítios da superfície da hemácia estão bloqueados há uma completa imunossupressão. (6,7,8,10)

Segundo Siskind, o bloqueio na resposta imune, que chamamos supressão, pode ocorrer em um ou mais dos três diferentes pontos: aferente, central ou eferente. Um bloqueio aferente refere-se a uma interferência com o antígeno alcançando ou estimulando o potencial das células formadoras de anticorpos. O mecanismo central refere-se a um efeito sobre as células imunologicamente ativas. Um mecanismo eferente refere-se a um bloqueio na expressão da resposta imune. (12)

Para outros, o anticorpo passivo destruiria as células Rh positivo que chegam à circulação materna durante a gravidez ou o parto. Seria uma verdadeira clarificação do sangue das mulheres Rh negativo em relação às hemácias Rh positivo, destruindo-as antes que o antígeno possa iniciar a estimulação primária. (8,11)

Os anticorpos hemolíticos, em quan-

tidade suficiente para causar rápida hemólise intravascular, preveniriam a produção de anticorpos, atribuindo-se os resultados a que as células ou restos celulares seriam seqüestrados no fígado, um órgão não apropriado para a síntese de anticorpos. (7,8,12)

Este mecanismo de ação das imunoglobulinas anti-Rho (D) é a réplica da prevenção natural quando o feto é incompatível no sistema ABO com a mãe. (3,4)

Outro mecanismo invocado para explicar a imunossupressão seria o do «feed back», pois o organismo encontrando os anticorpos circulantes (passivos) não despertaria seu próprio mecanismo para elaborar anticorpos. (7)

Ainda que ignorado e discutível o mecanismo de ação da imunoglobulina anti-D, não há atualmente qualquer dúvida quanto à prevenção da iso-imunização Rho (D).

Esta proteção da mulher em risco de desenvolver a iso-imunização Rho (D) é um problema de saúde pública e, como tal, deve ser encarado, buscando-se alcançar o máximo de aplicação, fato lamentavelmente não verdadeiro, pois motivos econômicos limitam o uso da gamaglobulina anti-D a uma pequena fração da população. (5,6)

Um dos mais importantes problemas, ainda incompletamente resolvido, é o da dose mínima protetora de gamaglobulina anti-D, particularmente a que se necessita para prevenir a formação de anticorpos quando a hemorragia transplacentária é grande. (4)

Experiências de Pollack em 178 homens voluntários Rh negativo concluíram que 267 microgramas de anti-D

protegem contra 13,0 ml de papa de glóbulos ou 35 ml de sangue total (4)

Aceita a maioria dos pesquisadores que a dose de 300 microgramas protege contra uma transfusão de 10 ml de sangue total e 75 microgramas contra 1 ml de sangue total. (4)

Devemos pensar também nas falhas comuns a toda imunoprofilaxia, tais como: propensão anormal a formar anticorpos, um estímulo antígeno particularmente forte, falhas técnicas associadas à administração do anticorpo passivo.

Tem-se atribuído falhas ao uso durante a gravidez de gamaglobulina anti-rubéola que inativaria o anti-D. Tal afirmativa não encontra suporte na experiência de um grande número de pesquisadores. (4)

A ocorrência do aparecimento da imunização primária na primeira gravidez é outra causa de falha. A incidência usualmente aceita é de 1% ou menos, mas Chown e seu grupo julgaram que ocorra mais freqüentemente atingindo de 2 a 3%. Tal fato levou os investigadores canadenses a justificar e experimentar o uso de gamaglobulina durante a gestação. (4)

Discutam-se as prioridades no uso da gamaglobulina anti-D.

A imunoglobulina anti-D, sendo somente um anticorpo passivo, deve ser administrada a cada exposição de mulher Rh negativo ao antígeno Rh.

Segundo Queenan o aborto espontâneo expõe ao risco de 3-4% de imunização, os abortamentos induzidos a 5%, a primeira gravidez a termo, a 1% e as gravidezes subsequentes a 10% de risco. (10)

As gravidezes ectópicas e as molas podem também imunizar.

Administra-se também após transfusão inadvertida de sangue Rh positivo em mulheres Rh negativo. Os investigadores canadenses, como já aludimos, iniciaram a administração ante-partum. (4)

Enquanto a imunoglobulina anti-D não for administrada a todas as mulheres que a necessitam, num vasto programa de prevenção, a eritroblastose fetal não será erradicada.

Alguns serviços americanos já aplicam a gamaglobulina anti-D às mulheres que abortam espontaneamente ou se submetem a abortamentos induzidos. Freda considera que os riscos de imunização no abortamento são da ordem de 3-4% e que o risco varia com a idade fetal, sendo virtualmente desprezível a 1 mês, definitivamente apreciável aos 2 meses (2%) e substancial aos três e mais meses ($\pm 9\%$). Conclui Freda que doses apropriadas de imunoglobulina (anti-D) devem ser administradas a mães Rh negativo que tenham um abortamento de 2 ou mais meses. (4)

Para a profilaxia pela imunossupressão devem ser feitos de rotina os seguintes testes:

1 — Tipagem sistemática de todas as parturientes baixadas, a menos que as mesmas já possuam estes dados.

2 — Teste de Coombs e tipagem no sangue do cordão umbilical de todo recém-nascido Rh positivo.

3 — Nas mães Rh negativo com recém-nascido Rh positivo, pesquisa de anticorpos irregulares pelo teste da antiglobulina humana e da papaína.

4 — Pesquisa do fator D^o.

5 — Nas pacientes Rh negativo com recém-nascido Rh positivo, com teste de Coombs e pesquisa de anticorpos

negativos; efetuar a prova cruzada com a diluição de 1/1000 de gamaglobulina anti-D.

Devem considerar-se, para a aplicação da gamaglobulina, apenas mulheres Rh negativo (D negativo e D^o negativo). Repetir o Rh das parturientes, incluindo pesquisa do fator D^o, testes de anticorpos maternos, prova cruzada da mãe com a imunoglobulina.

A imunoglobulina deve ser administrada por via intra-muscular, na dose de 300 mcg, dentro das primeiras 72 horas após o parto.

É bom lembrar que é inútil, e perigoso, administrar gamaglobulina em mulheres Rh negativo com teste positivo de anticorpos, recém-nascido com Coombs positivo ou recém-nascido Rh negativo.

Uma imunoprofilaxia mais ampla, segundo Gorman, exige uma série de medidas preventivas quais sejam:

1 — Injetar Ig G em todo recém-nascido do sexo feminino Rh negativo, nascido de mãe Rh positivo ou com gêmeo Rh positivo.

2 — Eliminar injeções ou transfusões de sangue Rh positivo em mulheres Rh negativo.

3 — Tratar transfusões Rh positivo acidentais em mulheres Rh negativo com Ig G anti-D.

4 — Tratar mulheres Rh negativo que recebam componentes sangüíneos: plaquetas, crioprecipitados e plasma fresco de sangue Rh positivo com Ig G anti-D.

5 — Tratar todo o abortamento, gravidez ectópica e mola hidatidiforme com Ig G anti-D.

6 — Proteger todas as possíveis pregnancies Rh positivo em mulheres Rh negativo durante a gravidez.

7 — Tratar toda a mulher Rh negativo com parto de recém-nascido Rh positivo no pós-parto imediato com Ig G anti-D.

— Detectar e tratar com doses adequadas de Ig G anti-D toda a hemorragia feto materno volumosa em mulheres Rh negativo com feto positivo com doses maiores que 300 mcg de Ig G. (8,11).

Reconhecemos que estas medidas, em nosso meio, são aplicadas apenas em relação aos itens 2 e 7.

A profilaxia da doença hemolítica perinatal não é isenta de riscos.

Há riscos maternos e para os doadores de plasma,

Alinham-se entre os riscos maternos: reação local, algumas vezes associada a febre que não excede 24 horas.

A aplicação inicial é segura e não se detectaram reações anafiláticas.(4)

Quando se usa o Ig G ao invés de plasma parece não haver risco de hepatite.

Clarke descreve a possibilidade de imunização a substâncias proteicas da própria gamaglobulina, especialmente a possibilidade de desenvolver anticorpos anti-Gm, mas este fato não foi evidenciado por outros pesquisadores. (3,4)

O risco de reação anafilática quando da aplicação do produto em gravídez subsequentes seria temido em pacientes com hipogamaglobulinemia. (4)

Para os doadores de plasma há um risco de hepatite, ainda que as medidas habituais de um banco de sangue para a seleção de doadores sejam tomadas. A possibilidade de desenvolvimento de anticorpos com o risco de anemia hemolítica autoimune existe mas é pequeno. (4)

SUMMARY

Analysis of immunization mechanisms, the prevention, history, the initial studies of american and english investigators.

The mechanism of prevention of maternal sensitization to the Rh factor by the administration of anti-Rho (D) preparation following delivery is not known.

The indications, dosage schedules, risks and precaution of the use of immunoglobulin anti-Rho (D).

The general use of anti-D gamaglobulin will result in a marked reduction in the perinatal wastage associated with erythroblastosis fetalis.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. BEER, A. E. & BILLIGHAN, R. E. — Immunologic coexistence in the maternal-fetal relationship. In: GLUCK, L. *Modern perinatal medicine*. Chicago, Year Book Medical, 1974, part 1. cap. 5. p. 83-97.
2. CHARLES, A. G. & FRIEDMAN, E. A. — *Rh iso-immunization, and erythroblastosis fetalis*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1969.
3. CLARKE, C. A. — Prevention of Rhesus iso-immunization. *Lancet*, 2 (7558):1-7, July 1968.

4. CLARKE, C. A. & MCCONNELL, R. B. — **Prevention of Rh-hemolytic disease.** Springfield, Charles C. Thomas, 1972.
5. COSTA, P. L. — As perspectivas para um programa de prevenção da doença hemolítica perinatal. **Revista de Medicina do Hospital Ernesto Dornelles**, 3(1-2):35-8, mar./jun. 1974.
6. COSTA, P. L. & GONZAGA, A. — Prevenção da doença hemolítica do recém-nascido. **Revista de Medicina do Hospital Ernesto Dornelles**, 1(3):195-9, jun. 1972.
7. PERREIRA, H. C. — Bases imunológicas de imunossupressão específica da sensibilização ao fator Rh pela globulina Ig G Rh (Rhogan). In: **Imunossupressão específica da sensibilização ao fator Rh. Rhogam um ano depois.** Simpósio realizado em São Paulo, em 25 de outubro de 1971, sob os auspícios da Associação Médica Brasileira e Associação Paulista de Medicina. São Paulo, Johnsons & Johnson, 1972.
8. FREDERICK, V. J.; ROBERTSON, J. G.; GORMAN, J. G. — Antepartum management and prevention of Rh iso-immunization. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 127(2): 909-25, Sept. 1965. /Special Symposium on Recent Advances of Immunohematology in honor of Philip Levine/
9. MOXI OLIVES, M. — **El problema Rh; enfermedad hemolítica neonatal.** Barcelona, Jims 1973.
10. QUEENAN, J. T. — **Modern management of the Rh problem.** New York, Hoeber Medical Division, 1967.
11. ROBERTSON, J. C. — Rhesus iso-immunization. In: KELLAR, R. J. — **Modern trends in obstetrics.** London, Butterworths, 1969. p. 202-34.
12. SISKIND, G. W. — Symposium: Immunologic suppression of primary Rh antibody formation: the role of circulating antibody in the control of antibody synthesis: mechanism for the suppressive effect of passive antibody on active antibody synthesis. **Transfusion**, 8(3):127-31, May/June 1968.

PEDRO LUIZ COSTA

Travessa Luiz Rossetti, nº 44

90.000 — Porto Alegre — RS