

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENANCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE

Jéssica Maciel de Almeida

**PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES EM RECÉM-NASCIDOS NA DOENÇA
HEMOLÍTICA PERINATAL**

Rio de Janeiro

2011

Jéssica Maciel de Almeida

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DE RECÉM-NASCIDOS NA DOENÇA HEMOLÍTICA
PERINATAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde na habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Marcos Antônio Pereira Marques

Rio de Janeiro

2011

Jéssica Maciel de Almeida

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DE RECÉM-NASCIDOS NA DOENÇA HEMOLÍTICA
PERINATAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde na habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Dr. Marcos Antônio Pereira Marques – EPSJV/Fiocruz

Pr. Cleide – ENSP/Fiocruz

Dr. Flávia Coelho Ribeiro – EPSJV/Fiocruz

Dedico este trabalho a minha mãe, meu irmão, meu padrasto e meus amigos. E a Professora Sandra, maior mentora do meu espírito curioso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter colocado em minha vida todas as pessoas que me ajudaram a fazer a escolha correta sobre esse trabalho. Agradeço ao anjo chamada Professora Sandra que me fez um ser curioso.

Agradeço aos meus pais e ao meu padrasto por todo apoio dado na realização deste trabalho. Agradeço ao meu irmão e sua curiosidade, que fez sempre parecer meu trabalho interessante, me motivando diariamente por pesquisar mais sobre o assunto.

Agradeço aos meus amigos, que atenuaram minhas dores e diminuíram minhas preocupações, que me fizeram acreditar nesse trabalho, e que estavam sempre ao redor quando eu precisava de ajuda.

Agradeço aos meus professores e orientadores, pela paciência e calma.

*A educação tem raízes amargas, mas os seus
frutos são doces.*

Aristóteles

RESUMO

A Doença Hemolítica do recém-nascido é uma doença que pode acometer fetos e recém-nascidos e é caracterizada pela aglutinação e hemólise prematura das hemácias do feto através da ação de anticorpos maternos. Com isso, os fetos acometidos pela doença costumam apresentar anemia até que este venha a óbito. São observadas várias complicações até que se desenvolva a anemia generalizada. Destas, as mais importantes são a anemia aguda, a Kernicterus e a insuficiência cardíaca. A descrição destas complicações elucidam-nos da interação entre o corpo da mãe e do feto, e ainda de como se condiciona a resposta fetal para superar as complicações, ao passo que a hemólise se intensifica.

Palavras-chave: Doença Hemolítica. Anemia. Recém-nascido.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação de proteínas Rh.....	16
Figura 2: Estrutura dos genes RHD e RHCE.....	17
Figura 3: Impregnação do lobo temporal por bilirrubina.....	20
Figura 4: Impregnação de gânglios basais por deposição de bilirrubina	22
Figura 5: Comparação entre coração em estado normal (esquerda) e dilatado (direita) devido a esforço ocasionado ao aumento do débito cardíaco.....	24
Figura 6: Feto acometido por hidropsia.....	25

LISTA DE SIGLAS

C1q – Subunidade do componente C1 do Sistema Complemento

DHRN – Doença hemolítica do recém-nascido

EB – Encefalopatia bilirrubínica

Fc – Fragmento cristalizável das Imunoglobulinas.

FcRn – Receptor de Fc de imunoglobulina da classe G presentes nas células placentárias e intestinais do feto

IgG – Imunoglobulina da classe G

IgM – Imunoglobulina da classe M

Sumário

1. INTRODUÇÃO	9
1.1. JUSTIFICATIVA E MOTIVAÇÃO	12
1.2. OBJETIVO	12
1.2.1 Objetivos específicos.....	12
1.3. METODOLOGIA.....	13
2. DESCOBERTA DO FATOR RH	14
3. ANEMIA AGUDA	18
4. KERNICTERUS	20
5. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	23
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

A Doença Hemolítica Perinatal, ou Doença Hemolítica do Recém-nascido (DHRN), é uma doença que acomete fetos e recém-nascidos e é caracterizada pela aglutinação e hemólise prematura das hemácias do feto através da ação de anticorpos maternos (BARINI & MACHADO, 2006). O primeiro registro oficial da DHRN descreveu uma gestação de gêmeos, onde ao nascimento foi encontrado um feto natimorto e outro com hidropsia¹, que rapidamente evoluiu levando a óbito por Kernicterus² (NARDOZZA, 2010).

Durante as décadas de 50 e 60 a DHRN foi a enfermidade responsável por mais da metade dos óbitos fetais (cerca de 150 óbitos a cada 100000 nascidos) devido à falta de conhecimento sobre as reações hemolíticas. Afinal, o principal fator determinante para o desenvolvimento da doença é a incompatibilidade sanguínea entre mãe e feto. A descoberta do fator Rh e sua elucidação final só foram possíveis por volta de 1940, com Levine. Os conhecimentos sobre etiologia da incompatibilidade sanguínea não eram ainda suficientes para compreender a interação materno-fetal, e assim evitar o acometimento do recém-nascido (QUINTAL, 1993).

Atualmente os estudos sobre a incompatibilidade sanguínea estão bem avançados, o que nos proporcionou saber que a DHRN ocorre devido à exposição materna a um antígeno ao qual este organismo é desprovido e, por isso, gera resposta imunológica que condiz com a produção de anticorpos específicos para este antígeno. Este processo é chamado de isoimunização e necessita que haja incompatibilidade sanguínea entre gestante e feto, uma vez que o contato com as células fetais é o que provoca a isoimunização materna (QUINTAL, 1993).

Dentre os diversos sistemas sanguíneos já relatados como capazes de causar a DHRN o fator Rh tem sido descrito como o responsável pelos casos mais graves da doença (CIANCIARULLO, 2001). Portanto, se faz necessário dedicar maior atenção aos casos da doença onde a incompatibilidade se verifica ocorrer através desse fator. A DHRN causada por incompatibilidade por fator Rh ocorre devido à exposição do organismo materno, de tipo sanguíneo Rh negativo, a hemácias fetais Rh positivas (QUINTAL, 1993).

¹ Hidropsia: franco edema-anasarca e acúmulo de líquido em ao menos duas cavidades, segundo HADDAD, 2006.

² Kernicterus: síndrome que resulta da deposição de bilirrubina não conjugada nos gânglios basais, córtex do hipocampo e no núcleo subtalâmico, provocando necrose celular, segundo GOUVEIA & ÓRFÃO, 2009.

O primeiro contato do sangue materno Rh negativo com hemácias Rh positivas pode ocorrer de diversas formas. Porém é estimado que setenta e cinco por cento das gestações estejam associadas a algum grau de transfusão sanguínea através da placenta – por meio de deslocamentos da mesma durante a gravidez –, onde três por cento ocorrem durante os três primeiros meses de gestação e sessenta e três por cento ocorrem durante o parto. Isto torna o contato entre sangue fetal e materno como a principal forma de isoimunização materna. Neste primeiro contato o organismo materno irá, lentamente, induzir-se a produzir anticorpos anti-Rh (QUINTAL, 1993).

A primeira resposta imune se inicia imediatamente o contato com o sangue Rh positivo é feito, e tem seu auge de concentração de anticorpos liberados cerca de 8 semanas após a isoimunização ocorrer, podendo durar até 6 meses após o parto (QUINTAL, 1993). O grau de sensibilização materna é proporcional à quantidade de hemorragia feto-materna e por isso a quantidade de anticorpos gerada na primeira resposta é muito pequena, pois o volume de sangue transfundido é insuficiente para provocar uma reação mais grave. E ainda, a classe de imunoglobulina predominantemente produzida nesta etapa é a IgM, que não é capaz de atravessar a barreira placentária. Logo, é comum que o primeiro filho mesmo sendo Rh positivo, de uma genitora Rh negativo, não apresente quaisquer injúrias possivelmente causadas pela DHRN (ALEXANDRINO, 2005).

No segundo contato da mãe com sangue incompatível, entretanto, a resposta é muito mais rápida e aguda, pois o volume de sangue necessário para ativar fortemente o sistema imunológico é bem menor se comparado ao necessário na primeira exposição ao antígeno. Além disso, a classe de imunoglobulina predominantemente produzida nesta resposta é a IgG, que atravessa a placenta. Devido a estes fatores, em segunda gestação em que se verifique a incompatibilidade sanguínea por fator Rh, são observadas taxas de fetos que apresentem sinais da doença em cerca de três por cento. Na terceira gestação, este número sobe para dez por cento, e a taxa cresce progressivamente nas gestações que seguirem (QUINTAL, 1993).

Na segunda resposta, então, os anticorpos IgG atravessam a barreira placentária através do reconhecimento da porção Fc das imunoglobulinas pelo receptor FcRn, presente na membrana das células placentárias. Ao atravessarem a placenta, os anticorpos maternos invadem a corrente sanguínea do feto e se ligam às hemácias Rh positivas, através do reconhecimento da proteína D, opsonizando-as. A lise das hemácias é um processo extravascular, pois os anticorpos anti-RhD são incapazes, salvo raríssimas exceções, de ativar

a Via Clássica do Sistema Complemento. Isto ocorre porque a conformação estereoquímica da proteína D faz com que a mesma apresente seis voltas na membrana externa das hemácias. Assim, mesmo que todos os epítomos da proteína D estejam ligados a imunoglobulinas IgG, a distância entre imunoglobulinas inviabilizaria o acoplamento da porção C1q, do componente C1, com as porções Fc das mesmas. Por isso, ratifica-se que a ação dos anticorpos maternos nesta interação seja a de opsonização das hemácias, preparando-as para a fagocitose feita por macrófagos. Estes levarão as hemácias até o baço e somente lá será feita a hemólise (SANTOS, 2005).

Iniciado o processo de hemólise, o organismo fetal estabelece vários mecanismos compensatórios com o intuito de controlar o débito de oxigênio nos tecidos ocasionado pela lise das hemácias. O primeiro mecanismo acionado é a eritropoiese de focos medulares. Normalmente, nesta fase existe a liberação de formas nucleadas (imaturas) de hemácias, que chamamos de eritroblastos (QUINTAL, 1993).

O encontro de eritroblastos no sangue periférico de recém-nascidos foi durante muitos anos a principal forma de diagnóstico da doença, e por isso, a DHRN também é amplamente conhecida como Eritroblastose Fetal. Hoje em dia, ao saber que a causa principal da enfermidade é a reação hemolítica mediada pelos anticorpos maternos, sua nomenclatura oficial foi mudada, embora sua nomenclatura antiga ainda seja reconhecida (ARAÚJO, 2003).

Esgotada a capacidade de produção dos focos medulares se faz necessário estimular focos extramedulares. Os principais focos extramedulares são o fígado e o baço, e estes só são ativados quando os níveis de hemoglobina no feto alcançam níveis de cerca de 7g/dL. O feto consegue suportar níveis muito baixos de hemoglobina, sendo o caso extremo quando suas taxas alcançam cerca de 3g/dL. Porém, a severidade da DHRN vai depender tanto dos anticorpos maternos e sua avidéz pela proteína D, quanto da capacidade do feto de superar a hemólise através da eritropoiese correta (QUINTAL, 1993).

A partir do momento em que a eritropoiese se mostra insuficiente para superar a hemólise começam a ocorrer os processos de instalação da anemia aguda, que ocasiona a hepatoesplenomegalia, icterícia fetal, edema e diversos outros acometimentos que possivelmente podem ser causados pela DHRN. Essas complicações descrevem um quadro agudo de desenvolvimento da doença e nos proporcionam o entendimento da relação entre os órgãos envolvidos na doença com relação a circulação sanguínea. Também nos elucida acerca

da ação dos anticorpos maternos bem como as tentativas do organismo fetal de combater a ação destes anticorpos e superar a baixa de oxigênio nos tecidos (QUINTAL, 1993).

1.1 JUSTIFICATIVA E MOTIVAÇÃO

O interesse pelo tema foi despertado há anos atrás, no ensino fundamental, quando ao apresentar o sistema sanguíneo a minha turma a professora de ciências, Sandra, pronunciou o nome antigo da doença: eritroblastose fetal. Por ser uma nomenclatura complicada, despertou-me a curiosidade e após a aula pedi a ela que me explicasse exatamente como ocorria a doença. Com pressa, porém querendo atender satisfatoriamente a minha curiosidade, ela me disse: “Essa é uma doença onde a mãe induz a anemia no feto, porque o sangue dos dois é incompatível entre si.”.

A partir daquele dia eu passei a pesquisar sobre a doença, mesmo que de forma superficial e com pouco fundamento, e acabei tomando paixão pelo tema. Portanto, ao surgir a oportunidade de aprofundar meus conhecimentos de forma mais concreta e com a orientação correta para fazê-lo, e escolha por esse tema foi automática.

É sabido que hoje em dia a incidência da doença diminuiu significativamente devido a implantação da imunoprofilaxia de aplicação da imunoglobulina anti-D em gestantes isoimunizadas. Porém a apreensão dos conhecimentos sobre a doença é ainda uma interessante forma de compreender a interação entre sensibilização de um organismo, sua indução a produção de anticorpos, e ainda, a resposta do outro organismo na tentativa de superar a ação dos anticorpos que o primeiro organismo produziu para ataca-lo. O fato de que a DHRN seja a uma doença baseada em uma reação hemolítica que um organismo provoca no outro torna seu estudo muito rico, e seu entendimento um desafio estimulante.

1.2 OBJETIVO

Descrever as principais complicações encontradas em recém-nascidos acometidos pela DHRN através do fator Rh.

1.2.1 Objetivos específicos

- Descrever brevemente a doença, desde a sensibilização materna até o momento que as complicações começam a se instalar no organismo do feto.
- Apresentar o fator Rh, a fim de elucidar sobre sua importância para o entendimento da enfermidade.
- Explicar como se instaura a anemia aguda no feto.
- Expor como se desenvolve a Kernicterus no feto acometido por DHRN por fator Rh.
- Exprimir como a insuficiência cardíaca pode ocorrer na DHRN.

1.3 METODOLOGIA

Essa pesquisa será feita através de revisão bibliográfica, buscando artigos relacionados ao tema tanto em bibliotecas especializadas quanto em bancos de dados na internet seguindo o modelo da Scientific Electronic Library Online (SciELO), além de procurar em outras bibliotecas online, tais como o PubMed, Wiley Library e outros, a fim de fazer uma pesquisa com boa elaboração e da forma mais completa e atualizada quanto for possível.

2. DESCOBERTA DO FATOR RH

Em 1937, na tentativa de determinar a presença ou ausência do antígeno *M* nas hemácias de macaco *Rhesus*, Landsteiner e Wierne descobriram um novo sistema sanguíneo, que independia do sistema AB0 e MN, através da inoculação de hemácias de macaco *Rhesus* em coelhos (ARAÚJO, 2007).

A princípio, Landsteiner e Wierne pensaram que a reação observada, de corpos imunes produzidos no soro dos coelhos, só significava que o antígeno *M* inexistia nas hemácias de macaco *Rhesus*. Mas ao colocar esse soro, com anticorpos *M* e *N*, em contato com hemácias humanas, coletadas de indivíduos escolhidos aleatoriamente, ao invés de não ocorrer nenhuma

reação, foi obtido um reagente que era capaz de aglutinar hemácias de 85% de caucasianos, independentemente do grupo AB0 e dos fatores M e N. Na época não foi possível determinar o que exatamente causava isso, mas a característica presente nas hemácias que conferia a aglutinação das células foi denominada fator Rh, devido à maneira como foi descoberto, e os indivíduos que tiveram seu sangue aglutinado foram chamados de Rh positivos (ARAÚJO, 2007).

Através do desenvolvimento da biologia molecular e da genética, hoje sabemos que o fator Rh descreve, na verdade, mais de 50 antígenos diferentes – o maior sistema sanguíneo já descrito –, sendo somente 5 antígenos relevantes do ponto de vista clínico. Estes antígenos são: D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) e e (RH5). Esses antígenos estão localizados em duas proteínas expressas na membrana dos eritrócitos. As proteínas e seus precursores são: RhD (CD240D) e a RhCE (CD240CE), que carregam respectivamente os antígenos D(Rh1) e os C, c, E, e (Rh2-Rh5). Ambas as proteínas RHD e RHCE são hidrofóbicas e não glicosiladas, cada uma com peso molecular de 30 a 32 KD, compostas de 417 aminoácidos que se distribuem em seis segmentos extracelulares (responsáveis diretos pela resposta imune), 12 transmembranosos e sete intracelulares, como ilustrado na Figura 1. As porções N-terminal e C-terminal são intracelulares (NARDOZZA, 2010).

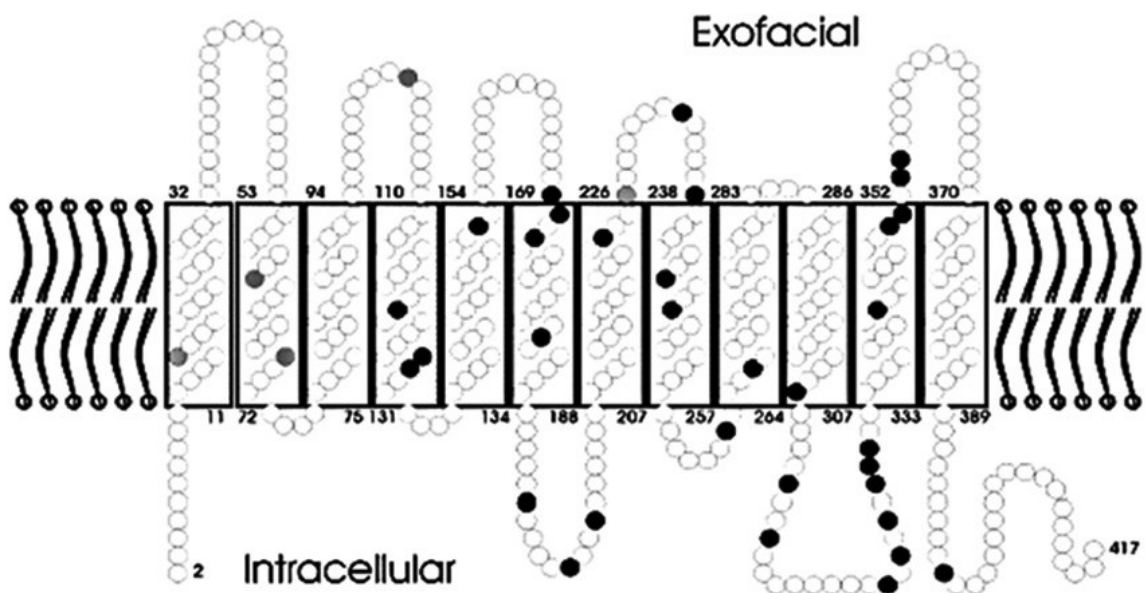


Figura 1 – Representação esquemática das proteínas Rh na membrana eritrocitária (NARDOZZA, 2010).

A determinação de hemácias Rh positivas ou Rh negativas refere-se à presença ou não do antígeno D – onde a ausência do antígeno, geralmente, será consequente da deleção do seu

gene correspondente –, porém toda hemácia expressa também os antígenos C/c e E/e. Os antígenos C e c são antitéticos, assim como os antígenos E e e. Dessa forma toda hemácia terá o antígeno E ou e, e o antígeno C ou c. A explicação para que a presença ou não do antígeno D seja tão relevante é sua imunogenicidade: o antígeno D é o mais imunogênico do grupo, sendo 20 vezes mais imunogênico que o antígeno c, que é o segundo antígeno mais imunogênico do grupo. Eles são, também, os responsáveis por induzir os anticorpos responsáveis pela maioria dos casos graves de DHRN (NARDOZZA, 2010).

O gene RHD foi descoberto em 1992, dois anos após o RHCE. Os dois mais importantes genes do sistema Rh (RHD e RHCE) estão localizados no braço curto do cromossomo 1, locus 34-36 (Figura 2). São genes altamente homólogos (93,8%), contendo cada um 10 éxons, com uma sequência total de aproximadamente 60.000 pb. A maior diferença está no íntron 4, em que o RHD contém uma deleção de 600 pb em relação ao RHCE. Eles estão em orientação opostas pelos terminais 3' e separados por uma sequência de 30.000pb (NARDOZZA, 2010).

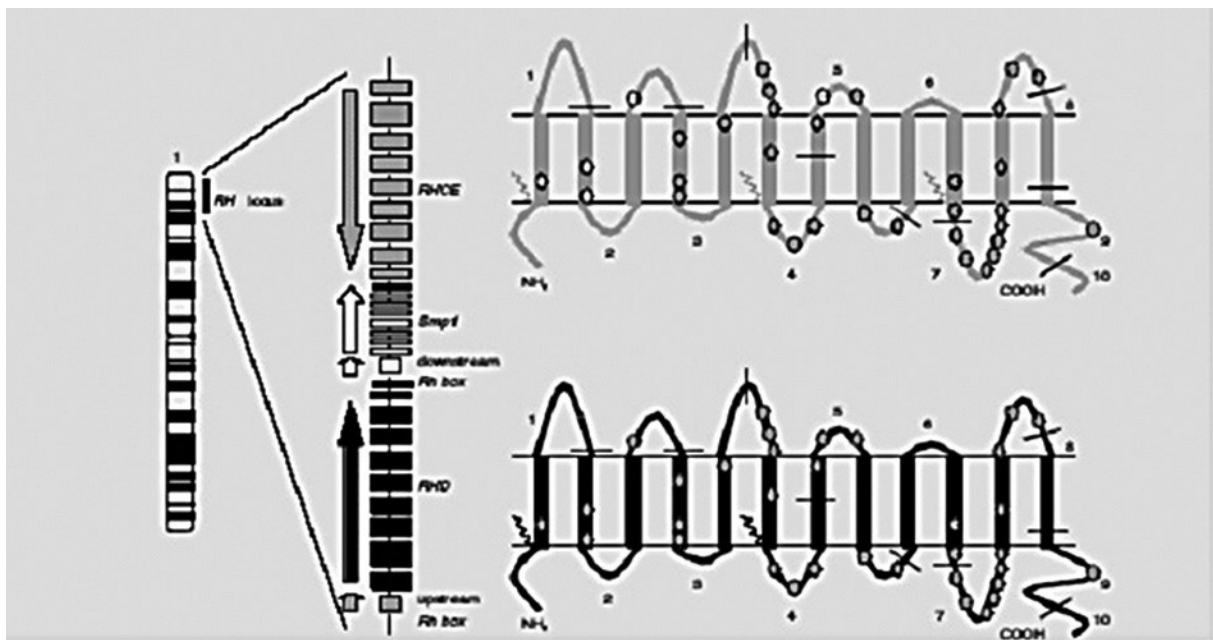


Figura 2– Estrutura dos genes RHD e RHCE e seus respectivos polipeptídeos (NARDOZZA, 2010).

Diferentemente do que ocorre com os fatores A e B, do sistema AB0, a aglutinina anti-RhD, que reage com as células Rh positivas, não é herdada. Sua produção decorre da isoimunização materna (já descrita anteriormente) na DHRN. Desta forma, a gestante só irá reagir contra as hemácias do feto se ela for Rh negativo e o feto, Rh positivo. Para isso

teremos de ter necessariamente um pai Rh positivo, de quem a criança irá herdar o gene correspondente à expressão da proteína RH1 (ARAÚJO, 2007).

Reconhecemos muitos casos de fetos Rh negativos mesmo verificado a positividade de Rh no pai da criança e a negatividade na mãe. Este fato é facilmente explicado a partir dos princípios da genética mendeliana: o fator Rh é condicionado por um par de genes, denominados de R (dominante) e r (recessivo) que se segregam de acordo com a primeira lei de Mendel. Assim, o indivíduo Rh positivo possui o genótipo RR ou Rr e o indivíduo Rh negativo possui o genótipo rr. Um casal, cuja mulher é Rh negativa (genótipo rr) e o marido é Rh positivo (genótipo RR), todos seus filhos serão Rh positivo (genótipo Rr). Quando o marido é portador do genótipo Rr e a mulher é portadora do genótipo rr, a probabilidade de nascer uma criança com genótipo rr é de 50%. É devido à existência desta brecha que ocorrem os casos de crianças Rh negativas com pai Rh positivo e mãe Rh negativo (ARAÚJO, 2007).

Sendo a grande maioria dos casos graves de DHRN causados por incompatibilidade RhD, já justificada pela imunogenicidade e polimorfismo do antígeno D, é de extrema importância a determinação não só de fenótipo mas também do genótipo dos pais quanto ao fator Rh. Verificando o mais rápido possível se existe a possibilidade de sensibilização materna as chances de evitar a mesma são muito grandes, e assim evitamos o acometimento dos fetos também (ARAÚJO, 2007).

3. ANEMIA AGUDA

Após a isoimunização materna, na segunda resposta ao antígeno D, a produção anticorpos anti-RhD da classe G é muito rápida e facilmente estimulável. Em uma gestação, de gestante já sensibilizada, onde corra hemorragia feto-materna, um volume de 0,1 ml de sangue transferido para o compartimento materno já seria suficiente para desencadear a resposta imune materna (BAIOCHI, 2006).

Com o avanço da idade gestacional verifica-se o aumento da área de superfície placentária, com maior risco de transporte de eritrócitos fetais para a circulação materna. Assim, quanto maior for o intervalo onde numa segunda exposição ao antígeno D a gestante não for tratada, maior será a possibilidade de ela gerar uma resposta aguda que irá facilmente causar a anemia no feto (SANTOS, 2005).

Através da ligação da porção Fc das imunoglobulinas IgG com o receptor FcRn presente na membrana das células placentárias, os anticorpos maternos encontram a circulação do feto. A resposta materna irá desencadear o processo de hemólise principalmente no baço, pois as IgG serão incapazes de ativar o Sistema Complemento. Desta forma, a ação

dos anticorpos maternos será a de opsonização das hemácias fetais, preparando-as para a fagocitose feita pelos macrófagos. Portanto, a hemólise é um processo, salvo raríssimas exceções, que acontece no espaço extravascular (SANTOS, 2005).

Portanto, na DHRN os anticorpos maternos provocam uma hemocaterese forçada, uma vez que muitas daquelas hemácias ainda não completaram sua meia-vida e mesmo assim estão sendo degradadas pelo baço após a fagocitose dos macrófagos (SANTOS, 2005).

Dependendo de quão intensa seja a destruição celular das hemácias, o organismo fetal pode sentir carência em oxigênio, uma vez que existem menos hemácias na corrente sanguínea e conseqüentemente menos hemoglobina pra carrear oxigênio até os tecidos. O feto suporta níveis muito baixos de hemoglobina, porém, alguns mecanismos de compensação já são ativados a partir do momento em que é alcançada uma taxa de 7mg/ml de hemoglobina na circulação fetal (QUINTAL, 1993).

O primeiro mecanismo de escape à anemia é o estímulo de focos medulares para a hematopiese. Levando em conta que o número de hemácias destruídas rapidamente é maior que o de hemácias maduras liberadas pela medula, os focos medulares acabam liberando formas imaturas das hemácias que, por ainda terem núcleo, oferecem um espaço muito reduzido para o implante da hemoglobina e, portanto, têm baixo rendimento no transporte de oxigênio aos tecidos se comparadas às hemácias maduras (QUINTAL, 1993).

O encontro das formas nucleadas de hemácias na circulação periférica fetal foi, durante anos, determinante para o diagnóstico da doença, e por isso a nomeação de Eritroblastose Fetal a enfermidade (pelo fato de hemácias jovens serem chamadas de eritroblastos). A nomenclatura caiu em desuso assim que foi descoberto o principal fator determinante pro desenvolvimento da doença: a transfusão hemolítica entre mãe e feto. A partir desse momento, a nomenclatura oficial passou a ser Doença Hemolítica do Recém-nascido (QUINTAL, 1993).

Conforme a destruição celular prossiga, a tendência é que a liberação de eritroblastos não seja suficiente para atender as necessidades de oxigênio dos tecidos. Isso acontece porque a medula não consegue liberar, mesmo que imaturas, hemácias suficientes para superar a perda causada na hemólise, já que as hemácias hemolisadas são normalmente maduras e as liberadas são imaturas. Com isso, se faz necessário recrutar outros focos hematopoiéticos, nesse caso extramedulares, como fígado e baço (QUINTAL, 1993).

Neste momento, a hematopoiese hepática é a principal a ser estimulada, ocorrendo a infiltração no fígado por ilhotas de células hematopoiéticas. Essas ilhotas poderão promover a distorção da organização tecidual deste órgão, culminando com hipertensão portal e diminuição da produção hepática de proteína e hepatomegalia (QUINTAL, 1993).

A hipertensão portal devido a uma resistência da veia porta pode causar uma parada do sangue obrigando-o a retornar por vias colaterais. Essas regiões não suportam o fluxo aumentado de sangue que retornam quando a veia porta fica resistente devido às ilhotas de células hematopoiéticas que impedem o fluxo natural de sangue pelo órgão, e por isso ficam regurgitadas (QUINTAL, 1993).

Quando a enfermidade alcança o comprometimento das funções hepáticas, diversas alterações metabólicas acontecem e o organismo fetal já se encontra em estágio de anemia profunda. Tais complicações podem culminar em hidropsia, insuficiência cardíaca e até mesmo a morte (QUINTAL, 1993).

4 KERNICTERUS

A encefalopatia bilirrubínica (EB) aguda, também denominada disfunção neurológica induzida pela bilirrubina, é uma síndrome clínica neurológica decorrente a exposição de bilirrubina e sua potencial neurotoxicidade. Sua patogênese é multifatorial, dependendo tanto de tempo de exposição aos níveis altos de bilirrubina, até características individuais de cada recém nascido (RAMOS, 1979).

O termo Kernicterus refere-se a alteração anatomopatológica do cérebro, com morte neuronal por deposição de pigmento de bilirrubina em áreas específicas, especialmente gânglios da base e cerebelo. Outras estruturas, mais profundas, como núcleos subtalâmicos, córtex do hipocampo e tronco cerebral também podem ser afetadas (QUINTAS & SILVA, 2002).

É comum o uso de Kernicterus como sinônimo de EB, porém a Kernicterus se manifesta unicamente por achados patológicos de bilirrubina depositada nos neurônios, enquanto a EB define-se como as manifestações clínicas da lesão do sistema nervoso central provocadas pela deposição de bilirrubina, abrangendo desde as manifestações precoces e leves (letargia) até as mais graves e até letais (RAMOS, 1979).

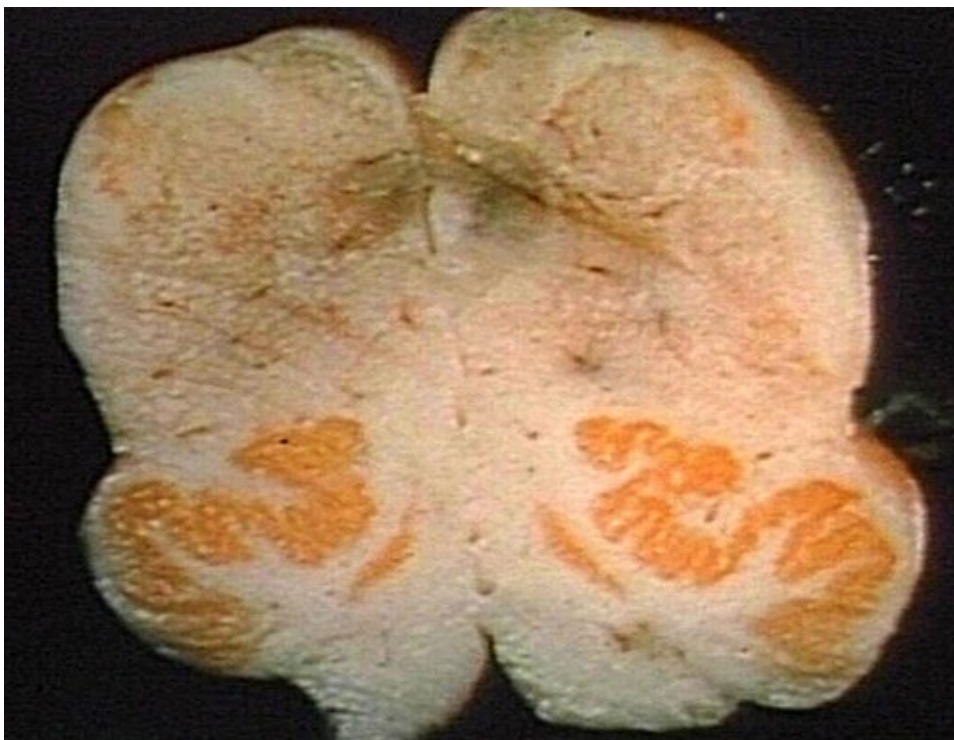


Figura 3 – Impregnação do lobo temporal por bilirrubina (OSANAN, 2010).

A patogênese do Kernicterus é multifatorial, e requer estado de icterícia³, à custa de bilirrubina não conjugada e que acontece, quase exclusivamente nos primeiros dias de vida, pois, é notório que a hipóxia, a hipoproteinemia, a imaturidade e as particularidades da barreira hematoencefálica dos recém-nascidos conferem grande facilidade para que a deposição de bilirrubina dos gânglios cerebrais ocorra com maior sucesso. Assim, todas as condições que a DHRN conferiram até então para o recém-nascidos são propícias para o desenvolvimento de mais uma complicação: o Kernicterus (CASTILHO, 2011).

A taxa geral de instalação de Kernicterus é diretamente proporcional a quantidade de bilirrubina direta no plasma. Isso porque quando a bilirrubina está conjugada à albumina, a passagem pela membrana hematoencefálica é impedida, assim ela não pode impregnar os tecidos neurológicos se depositando neles (CASTILHO, 2011).

A bilirrubina é provém do catabolismo de proteínas do heme. Cerca de setenta e cinco por cento da bilirrubina no recém-nascido resultam da destruição de hemácias senescentes na circulação, pelo sistema retículo-endotelial do fígado e baço. Um grama de hemoglobina produzem 35 mg de bilirrubina (QUINTAS & SILVA, 2002).

³ Icterícia: condição amarelada do plasma, pele e mucosas, devido ao acúmulo de pigmentos biliares.

A bilirrubina direta, não ionizada e lipofílica, atravessando a membrana celular é muito tóxica, principalmente para as células do tecido nervoso central (QUINTAS & SILVA, 2002).

No retículo-endotelial a bilirrubina é libertada na circulação para que se ligue com a albumina, de maneira forte, porém reversível. Em condições normais, uma taxa muito pequena de bilirrubina livre é encontrada ainda circulante. No hepatócito, a bilirrubina é transportada até o retículo-endotelial para ser conjugada com ácido glucorônico, se tornando hidrossolúvel. Assim, a bilirrubina conjugada já não apresenta neurotoxicidade, uma vez que é suficientemente polar para ser excretada pela via biliar ou filtrada pelo rim (QUINTAS & SILVA, 2002).

Apenas quando qualquer um desses mecanismos sofre alteração e a bilirrubina continua não conjugada que se faz possível, dependendo dos níveis circulantes, e esta atravesse a barreira hematoencefálica e se impregne no tecido neuronal (QUINTAS & SILVA, 2002).

Foi mostrado experimentalmente por Lou & cols. que em indivíduos com hipóxia grave pode haver rompimento da barreira hematoencefálica ao contato com albumina. Dessa forma, a bilirrubina conjugada, presente em níveis maiores na circulação sanguínea, pode ser transportada para dentro dos neurônios (RAMOS, 1979).

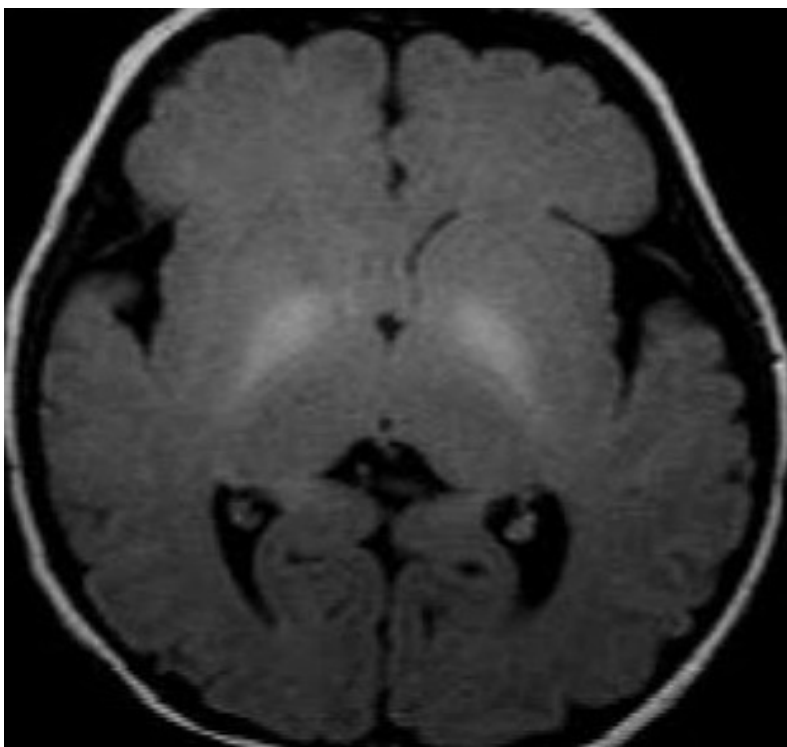


Figura 4 – Impregnação dos gânglios da base por deposição de bilirrubina (OSANAN, 2010).

Quando resistente a tais exposições a bilirrubina a criança sobrevive, as seqüelas se tornam marcantes: surdez, perda de capacidade psicomotora. Portanto, após a deposição de bilirrubina nos neurônios é impossível que o feto acometido consiga superar sem sofrer nenhum dano. Tal fato intensifica a necessidade de cuidados com o feto propenso a ser acometido pela doença (OSANAN, 2010).

5 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Quando os focos medulares e extramedulares se mostram insuficientes para superar a necessidade de oxigênio nos tecidos ocorrem modificações no aparelho cardiovascular. Diversos mecanismos compensatórios são ativados, e muitos resultados são modificadores da própria estrutura tecidual do miocárdio (OSANAN, 2010).

A primeira mudança observada é a viscosidade sanguínea, que diminui. Isto se dá porque a hemólise leva a diminuição da parte sólida, pois existem menos hemácias circulantes. Logo o sangue ficaria mais fluído, com mais plasma e menos hemácias (OSANAN, 2010).

Em seguida, estabelece-se o quadro hiperdinâmico no feto. Nesse estágio o organismo fetal tenta superar o débito de oxigênio nos tecidos da seguinte forma: aumento da ejeção ventricular. Ou seja, os ventrículos contraem-se mais rapidamente, com o intuito de proporcionar um trânsito maior de hemácias pelo organismo (OSANAN, 2010).

Afinal, a hemólise já foi feita e os focos medulares e extramedulares não foram suficientes pra superar a hipóxia. Com um número reduzido de hemácias circulantes, e pouco eficientes no transporte de oxigênio a solução é aumentar a taxa de hemácias em determinado tempo na circulação sanguínea, aumentar as trocas gasosas feitas para atender a demanda de oxigênio nos tecidos, aumentar os batimentos cardíacos do feto (OSANAN, 2010).

O extremo esforço nessa prática leva a lesão do músculo estriado cardíaco, e acaba por ocorrer a dilatação das câmaras cardíacas do recém-nascido. Para manter o ritmo de batimentos cardíacos rápidos, a fim de manter o fluxo sanguíneo intenso, o músculo do miocárdio do recém-nascido se dilata e as câmaras aumentam. Com isso, a tentativa de manter o fluxo intenso também se mostra frustrada devido ao enfraquecimento deste músculo (OSANAN, 2010).



Figura 5 – Comparação entre coração em estado normal (à esquerda) e dilatado (às direita) devido esforço ocasionado ao aumento do débito cardíaco (OSANAN, 2010).

Se após acionados todos estes mecanismos ainda houver débito de oxigênio nos tecidos, fazendo assim com que a anemia se intensifique, o feto entrará no estágio de insuficiência cardíaca. A pressão venosa aumenta com o aumento de débito cardíaco. A pressão exercida sobre a parede dos vasos leva ao alargamento do espaço intercelular, e assim há extravasamento do líquido intravascular para o espaço extravascular fetal (OSANAN, 2010).

Portanto, se o esforço cardíaco e a hematopoiese intra e extramedular condicionada não forem suficientes para atender a necessidade de oxigênio nos tecidos, é provável que o feto desenvolva complicações como a hidropsia, perdendo líquido para compartimentos extravasculares. Assim, o recém-nascido chega a um estágio de anemia tão grave, que muitas das vezes é impossível superar a hipóxia, e este vem a óbito (OSANAN, 2010).



Figura 6 – Feto acometido por hidropsia (SANTOS, 2005).

A partir do momento em que o feto é acometido por pela hidropsia, dificilmente voltará ao seu estágio de normalidade. Portanto, o estágio de insuficiência cardíaca no feto acometido pela DHRN é considerado já terminal, e só ocorrerá no total descuido quanto as questões de diagnóstico e tratamento do feto (OSANAN, 2010).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DHRN, por ser uma doença hemolítica, tem sua causa muito focada na interação de organismos em relação ao sistema sanguíneo. Com sua incidência baixa, devido a implementação da imunoprofilaxia desde os anos 60, porém de alta letalidade se não tratada, a doença não pode ser considerada uma ameaça mas seu estudo revela detalhes incríveis da interação feto-materna, e da capacidade do organismo fetal em responder a hemólise.

Fica evidente, após observadas as maneiras de interação entre as complicações, que cada sintoma depende, intrinsecamente, do sintoma diretamente anterior a ele. Ou seja, tudo o que acontece no organismo fetal relacionado a doença é resultado do que ocorreu anteriormente. Desta forma, se conseguido interromper o processo em determinado estágio, não corre o risco de a doença progredir sozinha.

A grande incidência por fator Rh é algo que estimula o maior entendimento por esse sistema sanguíneo, e nos mostra o quão determinante ele é nas determinações de incompatibilidade sanguínea. Por ser um sistema altamente polimórfico, a resposta materna mediada pela incompatibilidade por Rh é muito alta, e uma dose pequena de sangue fetal é suficiente para estimular uma resposta deste porte. A anemia só se instalará fortemente se a hemólise for superior a liberação de hemácias imaturas para substituir aquelas lisadas. Isto só ocorrerá se a incompatibilidade for por fator Rh, pois, como já visto, é o único sistema com atuação no organismo materno gerando resposta muito alta, devido a memória que os linfócitos B adquirem na sensibilização. A determinação do genótipo paterno é, portanto, de suma importância para o diagnóstico precoce da doença, junto da aplicação do tratamento correto.

A anemia aguda é o principal e mais relevante sintoma de acometimento agudo do organismo fetal pela DHRN, pois é por meio dela que se evidencia a forma de hemólise. Pelo fato da hemólise ocorrer no baço, várias alterações metabólicas acontecem, dentre elas a alteração das funções hepáticas. O fígado já sobrecarregado pela necessidade de gerar ilhotas de células hematopoiéticas, se sobrecarrega, aumenta de volume e deixa de degradar corretamente as proteínas do heme, levando a um aumento nos níveis de bilirrubina não conjugada na circulação. Dependendo de quão grande seja esta elevação dos níveis de bilirrubina, esta atravessará a barreira hematoencefálica e se impregnará nos neurônios, podendo levar o feto a morte, ou deixar sequelas já antes descritas.

O conhecimento sobre estas relações de dependência que o organismo fetal trava na tentativa de superar a hipóxia nos mostra o quão forte o organismo fetal é, mesmo pouco desenvolvido ainda, para responder a estes problemas. Um estudo mais aprofundado sobre as

reações hemolíticas no organismo fetal se faz necessário, no entanto, para que se estabeleça uma visão clara sobre cada parte do processo de acometimento do recém-nascido, a fim de se encontrar um tipo de ação que concomitante à aplicação de imunoprofilaxia na parturiente viesse tornar a incidência da doença totalmente nula, tratando assim do organismo fetal também.

REFERÊNCIAS

- Alexandrino AM, Mesquita S, Proença E: **Isoimunização Rh a múltiplos antígenos**. Revista Hospital das crianças Maria Pia, 14(1), São Paulo, 2005.
- Araújo ESN, Caluzi JJ, Batisteti CB, Lima SG: **O sistema de grupo sanguíneo Rh**. Filosofia e história da Biologia, 1(2): 85-101, São Paulo, 2007.
- Baiocchi R, Machado IN: **Avaliação da hemorragia feto-materna em puérperas com indicação para administração de imunoglobulina anti-D**. Cadernos de Saúde Pública, São Paulo, 2006.
- Castilho E, Camaro L, Bordin JO: **Doença hemolítica perinatal: aspectos atuais**. Ver. Cien. Med, 15(1): 69-74, Campinas, 2006. Castilho TRSN, Vargas MS, Rinsuti A, Rocha MA, D'Bertagnon JR: **Encefalopatia bilirrubínica**. Einstein, 9(2): 220-3, São Paulo, 2011.
- Cianciarullo MA, Ceccon MEJ, Vaz FAC: **Doença hemolítica neonatal: antígenos e anticorpos envolvidos**. Pedriatria, 23(3): 251-7, São Paulo, 2001.
- Gouveia C, Órfão A: **Problemas comuns na amamentação**. Rev. Port. Clin. Geral, 25: 370-5, São Paulo, 2009.
- Haddad MDS: **Determinação do volume de sangue necessário para a correção da anemia fetal em gestantes isoimunizadas**. Dissertação de Mestrado. 100 págs, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo horizonte, 2006.
- Nardoza LMM, Szulman A, Barreto JS, Júnior EA, Noron AF: **Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional**. Ver. Ass. Med. Brasileira, 56(6), São Paulo, 2010.
- Osanan GC: **Análise multivariada dos fatores determinantes de mortalidade perinatal de fetos submetidos a transfusão sanguínea intraútero por anemia decorrente de isoimunização materna**. Dissertação de Mestrado, 50 páginas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.
- Quintal VS, Olivi GMGS, Vaz FAC: **Imunohematologia dos grupos sanguíneos**. Pedriatria, 3: 7-10, São Paulo, 1993.
- Quintas VS, Silva A: **Icterícia neonatal**. Consensos em Neonatologia, 3: 22-32, São Paulo, 2002.
- Ramos JLA: **Encefalopatia bilirrubínica**. Consensos em Neonatologia, 4: 34-42, São Paulo, 1979.
- Santos MC: **Presença de aloanticorpos eritrocitários em gestantes Rh negativo**. Pedriatria, 18(3): 167-72, São Paulo, 2005.