

ERITROBLASTOSE FETAL: DOS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS ÀS NOVAS APLICABILIDADES TERAPÊUTICAS

¹Nícolas Sá Muniz Costa; ²Arthur César Silva Andrade; ³Débora Carollyne Santos da Silva; ⁴Henrique Matheus Nemézio Duarte; ⁵Letícia Rayana da Silva Camêlo; ⁶Iasmine Andreza Basílio dos Santos Alves

^{1,2,4,5}Acadêmico de Medicina, Centro Acadêmico do Agreste (UFPE), Caruaru, Pernambuco, Brasil; ³Acadêmico de Enfermagem, Centro Acadêmico de Vitória (UFPE), Vitória, Pernambuco, Brasil; ⁶Farmacêutica, Docente da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Caruaru, Pernambuco, Brasil.

Eixo Temático: Obstetrícia em Saúde.

E-mail do Autor Principal: nicolassamuniz@hotmail.com

Resumo

A eritroblastose fetal, também conhecida como doença hemolítica do recém-nascido ou doença de Rhesus, é uma condição médica que ocorre quando há incompatibilidade sanguínea entre a mãe e o feto. Quando uma mãe Rh negativa é sensibilizada ao sangue Rh positivo, seu sistema imunológico pode produzir anticorpos contra os glóbulos vermelhos do feto de modo a destruí-los, podendo causar diversos sintomas graves e até mesmo a morte fetal. Devido a sua natureza e incidência, o seu tratamento tem sido extensamente explorado em diversos estudos. Dessa forma, essa revisão objetivou reunir os principais tratamentos disponíveis para essa doença. Dentre eles o tratamento com a imunoglobulina anti-D, logo após um primeiro parto incompatível, evita a aloimunização. A transfusão intrauterina se mostrou como um método eficaz em reduzir as possíveis complicações após o parto. Além disso, a fototerapia e algumas possibilidades do tratamento humanizado podem ser utilizadas a fim de tratar a icterícia presente nesses casos. A utilização de protocolos de fototerapia associada a sessões de banho, musicoterapia e massagens mostrou-se promissor na melhora geral do quadro dos neonatos doentes. Portanto, além dos tratamentos convencionais já mencionados, novas formas terapêuticas surgem como alternativas complementares à doença hemolítica do recém nascido.

Palavras-chave: Eritroblastose fetal; Doença hemolítica do recém nascido; Terapêutica.

1 INTRODUÇÃO

A eritroblastose fetal (EF), também conhecida como doença hemolítica do recém nascido (DHRN), é um distúrbio hemolítico que afeta principalmente os fetos e recém nascidos com o fator Rh positivos (Rh+) de mães Rh negativas (Rh-). A patogênese da eritroblastose fetal começa com o ataque das hemácias fetais por anticorpos maternos devido à incompatibilidade do sangue materno e fetal com base nos sistemas de antígenos Rhesus, ABO e outros. O contato com o antígenos estranhos ao corpo da mãe após uma primeira gestação gera a aloimunização, ou seja, a geração de anticorpos que podem afetar um feto incompatível durante a segunda e/ou gestações subsequentes, atacando as hemácias fetais e

causando hemólise e complicações associadas, como hidropisia fetal e icterícia (ALAQEEL, 2019; LIEBERMAN *et al.*, 2022).

Devido a sua grande incidência e impacto, o tratamento da eritroblastose fetal tem sido exaustivamente explorado, e estudos vêm sendo realizados a cada ano, revelando novas percepções sobre a prevenção dessa condição e também sobre o seu tratamento. Diversas terapias já são amplamente empregadas como o uso de imunoglobulinas na prevenção ou a fototerapia para o tratamento dos recém nascidos, no entanto, novas formas de terapia se apresentam atualmente, mas com questionamentos quanto a sua efetividade e aplicabilidade. Sob essa ótica, a presente revisão abrange as formas de tratamento mais utilizadas no distúrbio, bem como as tendências e perspectivas, a fim de contribuir com a coleção dos trabalhos mais relevantes.

2 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa de literatura sobre o tema “Eritroblastose Fetal”. A princípio, definiu-se as perguntas principal e secundária, as quais foram, respectivamente: “Qual o panorama das abordagens terapêuticas no tratamento da eritroblastose fetal?” e “Quais as tendências atuais nas formas de tratamento da eritroblastose fetal?”. Posteriormente, as palavras-chave foram definidas em português (DeCS) e seus respectivos em inglês (MeSH), utilizando-se a seguinte chave de busca: (“eritroblastose fetal” OR “erythroblastosis fetalis”) AND (“terapêutica” OR “; (“therapeutics”). Em seguida, foram delimitados os critérios de inclusão: (i) Artigos disponíveis na íntegra e gratuitamente; (ii) Artigos em que os termos de busca aparecem no resumo ou no texto completo; (iii) Artigos com, no máximo, 5 anos de publicação; (iv) Artigos em português e inglês. Por outro lado, os critérios de exclusão também foram definidos: (i) Artigos fora da temática; (ii) Artigos de revisão bibliográfica; (iii) Duplicação de estudos (iv) teses, dissertações e trabalho de conclusão de curso.

Sob essa perspectiva, a busca foi realizada nas bases de dados BVS e PUBMED. De início, foram encontrados 63 documentos, dos quais 60 eram do BVS e 3 do PUBMED. Nessa ideia, utilizou-se os critérios de inclusão e exclusão definidos anteriormente e 50 artigos foram excluídos. Dessa forma, a amostra final foi composta por 13 artigos presentes nesta revisão integrativa. Para finalizar, observou-se de forma qualitativa os estudos que foram incluídos por meio de uma leitura integral e, posteriormente, extraiu-se as partes que respondiam às perguntas principal e secundária.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A princípio, é importante pontuar que a doença hemolítica do recém-nascido, também conhecida como Eritroblastose Fetal, apresenta tratamentos especializados para o combate da aloimunização do organismo fetal. Atualmente, diversas pesquisas são realizadas em prol de desenvolver opções de terapia para pacientes recém-nascidos que apresentam essa condição, bem como para gestantes, tendo em vista as consequências dessa doença, as quais geram o desenvolvimento de quadros de icterícia, aborto, retardo intelectual e parto prematuro (XIE *et al*, 2020; CHEN; FENG; JIANG, 2021).

O tratamento utilizando imunoglobulina anti-D é um dos mais utilizados atualmente no contexto de Eritroblastose Fetal, especialmente em casos de mulheres RhD-negativas, uma vez que esse método mostrou-se positivo para a prevenção de doenças pós-parto. Ademais, essa prática também é responsável pela diminuição dos índices de mortalidade fetal e neonatal assim como da morbidade associada à doença (XIE *et al*, 2020).

Sob essa perspectiva, o tratamento utilizado age por meio da aplicação da imunoglobulina anti-D em mães Rh-negativas, o que gera um efeito preventivo, já que a substância utilizada pode se ligar ao antígeno D, vazado no soro da paciente, e dessensibilizar, ocasionando, assim, a supressão da produção de anticorpos e, conseqüentemente, uma redução da incidência da doença (XIE *et al*, 2020).

Nesse cenário, há influência do tratamento via imunoglobulinas intravenosas (IVIG) no adiamento da idade gestacional na primeira transfusão intrauterina (IUT). Aliado a isso, a amostragem da quantificação dos anticorpos se mostrou muito menor em gestações tratadas com IVIG (-43% com IVIG vs +35% sem, $p < 0,01$), além da pequena manifestação de efeitos colaterais, como cefaleias. O tratamento com IVIG é importante para a redução da necessidade de IUTs nos fetos, pois ele ameniza a produção de anticorpos maternos, diminui a sua meia-vida, atua em sua transferência transplacentária e satura o sistema reticuloendotelial (MAISONNEUVE *et al.*, 2021; ESCAMILLA-RIVERA *et al.*, 2020).

Outrossim, o tratamento da Eritroblastose Fetal também está associado ao fato da necessidade de um cuidado humanizado para com os neonatos. Assim, é válido salientar a fototerapia, um dos tratamentos mais utilizados na doença hemolítica do recém-nascido, tendo em vista a presença da icterícia, a qual se desenvolve em razão da ampliação da presença no organismo de bilirrubina. A fototerapia é um tratamento viável, já que possui o papel de quebrar o excesso de bilirrubina presente na corrente sanguínea, o qual é responsável pela

icterícia vivenciada pelos recém-nascidos (ZONNEVELD *et al.*, 2019; CHEN; FENG; JIANG, 2021; KROG *et al.*, 2021).

Posteriormente ao tratamento, durante o desmame por até 48 horas da fototerapia, os níveis de hemoglobina e bilirrubina tendem à estabilidade. Em seguida, pode ocorrer a diminuição da bilirrubina e a estabilidade dos níveis de hemoglobina, apesar do cenário de altos valores das enzimas hepáticas possíveis (ZONNEVELD *et al.*, 2019; CHEN; FENG; JIANG, 2021; KROG *et al.*, 2021).

Sob essa ótica, no panorama atual, outras alternativas também se tornam imprescindíveis nos casos de doença hemolítica do recém-nascido. Para os neonatos que apresentaram a doença, sessões de banho e musicoterapia tornam-se métodos inovadores, tendo em vista que contribuem para a promoção da saúde da pele do bebê e a diminuição do índice de icterícia, respectivamente (WANG *et al.*, 2020).

Outras alternativas interessantes são a realização de massagens, pois promovem o peristaltismo do intestino, a diminuição da absorção de bilirrubina e a ejeção de mecônio, e o método do toque simples, o qual possui o papel de promover uma rápida restauração da perda de peso fisiológico, o crescimento do apetite da ingesta de leite neonatal, como também intensifica a produção de glicogênio, proteínas e gorduras, os quais são nutrientes necessários ao desenvolvimento do bebê (WANG *et al.*, 2020).

É importante ressaltar também que existe uma incidência da colestase em lactentes com DHRN, ocorrendo em até 10% dos casos, com aloimunização anti-D e IUTs como fatores de risco em meio ao tratamento da eritroblastose fetal. Além disso, observações do estudo realizado por Kotch e colaboradores (2021) apontaram para um aumento considerável da ferritina plasmática no grupo estudado que possuía DHRN e foram submetidos à IUT, desenvolvendo assim uma toxicidade no fígado pela sobrecarga de ferro aliado com o reduzido poder antioxidante dos sistemas (REE *et al.*, 2020)..

Além disso, a supressão compensatória da eritropoiese é mais um efeito colateral causado pela IUT. Assim, a aplicabilidade da deferoxamina em lactentes com colestase associada a DHRN e hiperferritinemia é relevante, podendo existir algumas manifestações de hipoalbuminemia mas sem disfunção hepática. Também foi ressaltado o uso do ursodiol para aumentar o fluxo biliar perante a colestase, mas pouco reforçado devido ao seu impacto no aumento da mortalidade no tratamento. Por fim, em ambos os casos analisados, foi utilizado

IVIG como intervenção mais recomendada, funcionando como tratamento de doença hepática autoimune gestacional (REE et al., 2020; KOTCH *et al.*, 2021).

A utilização de sangue incompatível deve ser reservada apenas para situações em que não existem outras opções viáveis. No caso de um feto ou recém-nascido afetado por DHRN, a mãe é considerada um potencial doador compatível, uma vez que ela não possui o antígeno em questão. No entanto, a transfusão de sangue materno apresenta riscos específicos devido à presença de anticorpos no plasma, exigindo assim a lavagem do concentrado de hemácias para reduzir ao mínimo a quantidade de anticorpos transferidos para o feto ou recém-nascido (BADAWI; AL-WASSIA, 2023; OEVER *et al.*, 2022).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Depreende-se, então, que a doença hemolítica do recém nascido é uma patologia que abrange diversas formas terapêuticas de tratamento. Assim, os achados desta revisão reafirmaram a importância da administração de imunoglobulinas anti- D nas gestantes, visto que reduz as chances de destruição das hemácias fetais, de modo a reduzir a incidência da doença hemolítica do recém nascido. Ademais, tal via terapêutica é capaz de postergar a primeira transfusão intrauterina. Por outro lado, o tratamento com IUT na DHRN pode causar o aumento de ferritina, oriundo da sobrecarga de ferro, de modo a causar uma toxicidade hepática.

Além disso, a intervenção com fototerapia ao neonatal com icterícia é crucial na metabolização do acúmulo de bilirrubina, decorrente da eritroblastose fetal. Outrossim, para tratamento da eritroblastose fetal, o uso do sangue materno também é uma alternativa viável, apesar do risco da presença de anticorpos anti- D. Em outro espectro, possibilidades arraigadas ao tratamento humanizado têm se mostrado inovadoras no tratamento da DHRN. Isso porque sessões de banho, musicoterapia e massagens abdominais potencializam a saúde do bebê pela redução dos parâmetros de icterícia.

REFERÊNCIAS

ALAQEEL, A. Hyporegenerative anemia and other complications of rhesus hemolytic disease: to treat or not to treat is the question. **Pan African Medical Journal**, [s.l.], v. 32, n. 14, p. 120, 2019.

BADAWI, M.; AL-WASSIA, H. Incompatible red blood cell transfusion for hemolytic disease of the fetus and newborn secondary to anti-U: a case report. **Transfusion**, Philadelphia, v. 63, n. 1, p. 28-32, fev. 2023

- CHEN, X.; FENG, J.; JIANG, Y. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Caused by Maternal Autoantibody with Mimicking Anti-E Specificity. **Laboratory Medicine**, Chicago, v. 52, n. 4, p. 399-402, 2021.
- ESCAMILLA-RIVERA, V. *et al.* Poly (I: C) causes failure of immunoprophylaxis to red blood cells expressing the KEL glycoprotein in mice. **Blood**, New York, v. 135, n. 22, p. 1983-1993, 2020.
- KOTCH, C. *et al.* Conservative Management of Alloimmune Hemolysis and Cholestasis With Extreme Laboratory Abnormalities. **Pediatrics**, Evanston, v. 147, n. 2, 2021.
- KROG, G. *et al.* Prediction of ABO hemolytic disease of the newborn using pre-and perinatal quantification of maternal anti-A/anti-B IgG titer. **Pediatric Research**, Baltimore, v. 90, n. 1, p. 74-81, 2021.
- LIEBERMAN, L. *et al.* International guidelines regarding the role of IVIG in the management of Rh- and ABO-mediated haemolytic disease of the newborn. **Br J Haematol**. Oxford, v. 198, n. 1, p. 183-195, 2022.
- MAISONNEUVE, E. *et al.* Effect of intravenous immunoglobulins to postpone the gestational age of first intrauterine transfusion in very severe red blood cell alloimmunization: a case-control study. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, [s.l.], v. 50, n. 7, p. 102119, 2021.
- OEVER, R. *et al.* Identification and management of fetal anemia due to hemolytic disease. **Expert Review Of Hematology**, Londres, v. 15, n. 11, p. 987-998, 31 out. 2022.
- REE, I. *et al.* Suppression of compensatory erythropoiesis in hemolytic disease of the fetus and newborn due to intrauterine transfusions. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, San Luis, v. 223, n. 1, p. 1-10, jul. 2020.
- WANG, W. *et al.* Use of multiple nursing interventions (cluster nursing) in ABO hemolytic disease of neonates and evaluation of its effect. **Journal Of International Medical Research**, Northampton, v. 48, n. 1, jan. 2020.
- XIE, X. *et al.* Clinical value of different anti-D immunoglobulin strategies for preventing Rh hemolytic disease of the fetus and newborn: A network meta-analysis. **PLoS One**, San Francisco, v. 15, n. 3, p. e0230073, 2020.
- ZONNEVELD, R.s *et al.* Severe Fetal Hemolysis and Cholestasis Due to High-Titer Maternal IgG Anti-A Antibodies. **Pediatrics**, Evanston, v. 143, n. 4, p. 1-6, 1 abr. 2019.