

REVISTA TÓPICOS

TERAPIAS INOVADORAS PARA PREVENÇÃO DA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

DOI: 10.5281/zenodo.10794728

Giulia Oliveira de Assis¹

Pedro Henrique Silvestre²

Patrick Neumeister³

Larissa Teodoro Rabi⁴

Regiane Priscila Ratti⁵

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença Hemolítica Perinatal (DHP) é causada principalmente devido a incompatibilidade do fator Rh sanguíneo entre a mãe e o feto. Sabe-se que para ocorrer a DHP a mãe deve ser fator Rh negativo, bem como, o feto deve ser fator Rh positivo. Além disso, a DHP somente ocorrerá após sensibilização da mãe em uma gestação prévia. A incompatibilidade ocasiona produção de anticorpos contra a proteína D e, quando em contato com as hemácias fetais causarão hemólise. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar os principais aspectos fisiopatológicos e imuno-hematológicos acerca do desenvolvimento da DHP, bem como, discutir as terapias inovadoras para prevenção da DHP. Foi realizada uma revisão de literatura por meio de seleção de artigos científicos nas plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO) e

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

PubMed com data de publicação entre 2016 e 2023. Os descritores utilizados na pesquisa foram “Doença Hemolítica Perinatal”, “Anemia Hemolítica” e “Terapias”. Foram utilizados 20 artigos para compor essa revisão. Os efeitos da DHP nos fetos estão correlacionados ao aparecimento de anemia hemolítica, bem como, observa-se presença de icterícia devido ao acúmulo de bilirrubina decorrente da degradação eritrocitária. Diversas terapias foram desenvolvidas nas últimas décadas com objetivo de diminuir a incidência de DHP, sendo as principais: administração de imunoglobulina anti-D; transfusão intrauterina; tratamento pré-natal e até mesmo terapias baseadas em isolamento de células fetais. Todas as alternativas são promissoras e mostram como resultado tratamentos seguros. As estratégias preventivas auxiliam na diminuição dos índices de mortalidade fetal durante a gestação e/ou logo após o nascimento. A incompatibilidade materno-fetal pode ocasionar o desenvolvimento de DHP, entretanto, diversas estratégias de prevenção são utilizadas atualmente, sendo a principal associada com administração de imunoglobulinas anti-D (vacina Rogan) para prevenção da DHP. Ainda assim, é necessário que sejam realizadas pesquisas acerca da DHP para que sejam desenvolvidas e aprimoradas metodologias seguras e acessíveis para garantir um tratamento efetivo para gestantes e neonatos que apresentam a doença.

Palavras-chave: Doença Hemolítica Perinatal. Eritroblastose fetal. Incompatibilidade Rh. Anemia Hemolítica. Imunoglobulina anti-D. Terapias.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Perinatal Hemolytic Disease (PHD) is mainly caused

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

by the incompatibility of the Rh blood factor between mother and fetus. It is known that for PHD to occur, the mother must be Rh negative and the fetus must be Rh positive. In addition, a will only occur after the mother has been sensitized during a previous pregnancy. Incompatibility leads to the production of antibodies against protein D, which, when in contact with fetal red blood cells, causes hemolysis. To evaluate the main pathophysiological and immunohematological aspects of the development of PHD, as well as to discuss innovative therapies for the prevention of PHD. A literature review was conducted by selecting scientific articles from the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed platforms with publication dates between 2016 and 2023. The descriptors used in the search were "Perinatal Hemolytic Disease", "Hemolytic Anemia" and "Therapies". Twenty articles were used to compose this review. The effects of PHD on fetuses are correlated with the appearance of hemolytic anemia and the presence of jaundice due to the accumulation of bilirubin resulting from erythrocyte degradation. Various therapies have been developed in recent decades to reduce the incidence of PHD, the main ones being: the administration of anti-D immunoglobulin; intrauterine transfusion; prenatal treatment, and even therapies based on fetal cell isolation. All the alternatives are promising and have resulted in safe treatments. Nevertheless, the most widely used form of treatment today is the administration of anti-D immunoglobulin, also known as the Rogan vaccine. Preventive strategies help to reduce fetal mortality rates during pregnancy and/or shortly after birth. Maternal-fetal incompatibility can lead to the development of DHP. However, several preventive strategies are currently being used, the main one being the administration of anti-D

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

immunoglobulins (Rogan vaccine) to prevent DHP. Even so, it is necessary to carry out research into DHP so that safe and accessible methodologies can be developed and improved to guarantee effective treatment for pregnant women and newborns with the disease.

Keywords: Hemolytic Disease of the Newborn. Erythroblastosis fetalis. Rh Incompatibility. Hemolytic, Immunoglobulin anti-D. Therapies.

1 INTRODUÇÃO

A doença hemolítica perinatal (DHP), também conhecida como eritroblastose fetal, é reconhecida como uma doença na qual ocorre a hemólise e a aglutinação dos eritrócitos fetais devido a fatores que estão associados a genética, transfusões sanguíneas e procedimentos invasivos (PEGORARO, V. et al, 2020). Esta doença acomete a maioria das mulheres Rh negativas, porém estudos mostram que a incidência da DHP varia também de acordo com a raça e etnia, mulheres caucasianas brancas possuem uma prevalência maior que asiáticas e afro descendentes apresentam de desenvolver esta doença. Estudos epidemiológicos apontam que 15% das mulheres brancas apresentam Rh negativo, enquanto as mulheres asiáticas possuem apenas 1%, e em países desenvolvidos como os Estados Unidos apresentam uma menor prevalência de 7 a 1000 nascidos (MYLE, A. K.; AL-KHATTABI, G. H, 2021).

Majoritariamente, a DHP ocorre devido a incompatibilidade materno-fetal referente ao fator Rh(D) negativo da mãe e o Rh(D) positivo do bebê herdado por parte paterna (GUPTA; SIDHU; SHAH, 2020). Outros 50 fatores são capazes de causar a doença hemolítica perinatal, os mais

REVISTA TÓPICOS

relevantes são o E, C e Fator Kell, contudo estes possuem imunogenicidade baixa e não causam sintomas graves como o fator Rh(D), que possui alta imunogenicidade. Após primeiro contato das hemácias da mãe com a do bebê pela circulação sanguínea compartilhada, é gerado posteriormente anticorpos anti-D do tipo IgG que irá atravessar a barreira placentária e acarretar a hemólise das hemácias fetais, ocorrendo o processo de aloimunização (DE WINTER, D. P. et al, 2023). Dessa forma, a aloimunização ocorre quando pequenas quantias de hemácias fetais atingem a circulação sanguínea materna e proporcionam a sensibilização do sistema imunológico (SI) materno (MELO, H. et al, 2016).

A sensibilização ocorre quando o SI materno produz anticorpos anti-D do tipo IgM contra o antígeno D presente nos eritrócitos fetais, estes por si não conseguem atravessar a barreira placentária devido a sua estrutura molecular ser grande, resultando em uma primeira gravidez sem o desenvolvimento de DHP e o feto sadio (MYLE, A. K.; AL-KHATTABI, G. H, 2021), (MELO, H. et al, 2016). Quando há uma segunda exposição contra o antígeno, em uma segunda gravidez com o SI sensibilizado, há a produção acelerada de anticorpos anti-D do tipo IgG, de baixo peso molecular, que irão atravessar a barreira placentária e se ligar aos antígenos D presentes na superfície das hemácias, causando a hemólise das células, podendo causar anemia hemolítica severa no recém nascido, hidropsia fetal e icterícia (SILVA FILHO, P. S. da P. et al, 2022). O sistema do feto ativa um mecanismo fisiológico compensatório devido à grande perda de hemácias para repor o número de células, o organismo irá realizar eritropoiese medular e liberar eritoblastos para o sangue periférico. Em

REVISTA TÓPICOS

casos de anemia severa, ocorre a hematopoese extra medular, onde há produção compensatória fora da medula óssea podendo surgir focos extra medulares de eritropoiese principalmente em órgãos como o fígado e o baço, podendo causar uma hepatoesplenomegalia devido a intensa produção (HENDRICKSON, J. E.; DELANEY, M, 2016). Em casos de icterícia grave há um acúmulo de bilirrubina resultante da degradação enzimática do grupo heme durante a hemólise no fígado do recém nascido, levando a quadros de deposição de bilirrubina no SNC ou causando sérias lesões no SNC, podendo desenvolver um quadro de Kernicterus (ANDRADE et al., 2020).

O diagnóstico da DHP deve ser feito no pré natal pela tipagem sanguínea para determinar o grupo sanguíneo da mãe e seu fator Rh, e é de importância também analisar o fator Rh do pai o qual o feto irá herdar (ZIPURSKY; BHUTANI; ODAME, 2018). O tratamento para a doença hemolítica perinatal inclui principalmente IUT, exsanguinotransfusão, fototerapia, aplicação da Imunoglobulina anti-D, isolamento de células fetais que visam tratar o desenvolvimento da doença no feto ainda dentro do organismo materno (ALVES, 2022). Contudo estas formas de terapias ainda se mostram inaplicáveis em muitos países subdesenvolvidos, causando um aumento na incidência de casos de DHP e complicações futuras no neonato (ALVES, 2022), (DZIEGIEL, M. H. et al, 2021).

Dessa forma, este artigo teve como objetivo avaliar os principais aspectos fisiopatológicos e imuno-hematológicos da DHP, bem como, discutir as

REVISTA TÓPICOS

terapias inovadoras disponíveis no mercado atual para tratamento e prevenção da DHP.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Atualmente existem variadas terapias preventivas e que visam amenizar as condições clínicas desenvolvidas pelo feto, agindo a fim de reduzir o IgG materno circulante, prevenir a passagem transplacentária para o feto ou alterar a interação e formação de complexos entre o anticorpo e antígeno fetal (Figura 1). Cronologicamente, a primeira terapia instituída para casos de DHP e contra a icterícia grave desenvolvida em neonatos foi a Exsanguineotransfusão (EXT), onde o sangue do bebê é transfundido por outro compatível a fim de tratar suas condições desenvolvidas, sendo mais utilizada em casos de hiperbilirrubinemia (AMARO B.B, 2016). Contudo, a EXT apresenta índices significativos de mortalidade que variam de 0,5% a 3,3%, podendo também estar associada com infecções relacionadas a cateter, trombozes, hemorragias e instabilidade cardiorrespiratória (LIEBERMAN, L. et al, 2022). Em casos de icterícia ou Kernicterus grave ainda é utilizado principalmente a fototerapia junto com a EXT para medição de níveis de bilirrubina e análises in vitro do sangue fetal, e em casos de anemia severas é utilizada a transfusão intrauterina do feto com sangue compatível (AMARO B.B, 2016), (LIEBERMAN, L. et al, 2022). Visando os possíveis perigos, outras terapias inovadoras foram desenvolvidas a fim de substituir ou complementar com a EXT, trazendo mais segurança e tornando o processo de tratamento o menos invasivo possível (CASTLEMAN; MOISE; KILBY, 2020). Dentre elas se destacam:

REVISTA TÓPICOS

administração da imunoglobulina anti-D, ou vacina de Rogan, transfusão intra uterina, tratamento pré natal e terapias baseadas em isolamento de células fetais. O método de cada terapia será utilizado de acordo com a condição que a mãe ou o feto apresentam.

REVISTA TÓPICOS

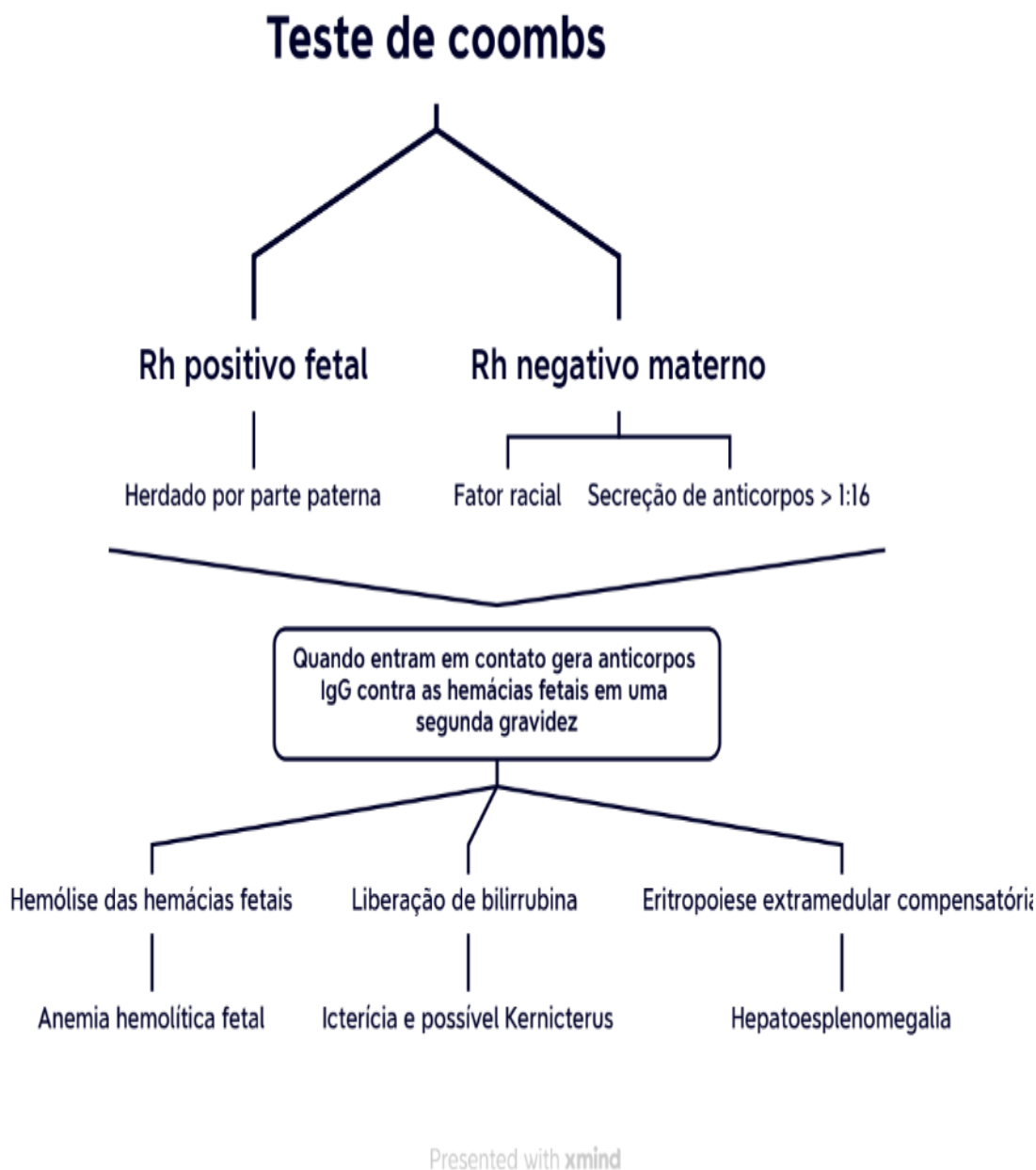


Figura 1- Fluxograma do desenvolvimento da DHP pelo fator Rh. FONTE: Feito com Xmind 2023

REVISTA TÓPICOS

A imunoglobulina anti-D é um tratamento que envolve a administração de altas doses de anticorpos por via venosa rotineiramente às gestantes Rh negativas no terceiro trimestre da gravidez, geralmente entre as semanas 28 e 30 de gestação (XIE, X. et al, 2020). Esta administração previne a sensibilização da mãe ao RhD positivo do feto em primeira gravidez, pois a imunoglobulina anti-D dilui os anticorpos nocivos no corpo, bloqueando seu transporte através da placenta e reduzindo a produção de anticorpos pelo próprio corpo, neutralizando quaisquer células fetais RhD positivas que possam ter entrado na circulação materna durante a gravidez ou o parto, assim diminuindo a destruição de hemácias revestidas com anticorpos e os níveis de bilirrubina não conjugada livre (GUPTA, G. K. et al, 2020). A utilização desta terapia intravenosa se mostra eficaz na diminuição do desenvolvimento de anemias severas, excluindo a utilização da EXT e da IUT em neonatos. Para a prevenção da aloimunização, níveis de administração desta imunoglobulina intravenosa foram estabelecidos em 300-ug de anti-D entre a 28 e 34 semanas de gestação, onde se mostrou 96.8% mais efetiva e economicamente mais viável por ser administrada apenas uma vez, e nas primeiras 72h pós parto com o bebê Rh positivo e o teste de Coombs direto negativo (GUPTA, G. K. et al, 2020), (ZWIERS et al., 2018). A administração da imunoglobulina anti-D também é altamente recomendada dentro 72h em casos de abortamento ou procedimentos invasivos, como amniocentese e transfusões (ZWIERS et al., 2018), (ARENAS RUEDA, Y. A.; PRADILLA ARENAS, 2015).

A transfusão intrauterina (IUT) é uma das terapias mais utilizadas em casos de anemias fetais moderadas a graves e em fetos hidrópicos, geralmente

REVISTA TÓPICOS

realizada por volta da 18^a a 20^a semana de gestação (Figura 2) (HENDRICKSON; DELANEY, 2016), (GUPTA, G. K. et al, 2020), (SILVA FILHO, P. S. da P. et al, 2022). Apesar de ser um método invasivo apresenta baixo índice de complicação e alto índice de sobrevivência, sendo 70-90% efetiva (ARENAS RUEDA, Y. A.; PRADILLA ARENAS, 2015). É realizada quando os exames pré-natais revelam sinais de anemia fetal grave devido à incompatibilidade sanguínea ou quando o grau de anemia é determinado pelo fluxo sanguíneo com velocidade $>1,5$ correlacionado com a média da idade gestacional, determinando anemia moderada ou severa (ZWIERS et al., 2018), (ARENAS RUEDA, Y. A.; PRADILLA ARENAS, 2015). Em casos de anemia severa e idade gestacional insuficiente, é recomendado a realização deste procedimento onde é realizada a cordocentese, ou seja, a punção do cordão umbilical ou a veia intra-hepática com orientação do ultrassom e em seguida uma agulha é inserida através do abdômen da mãe e do útero para alcançar o feto, o sangue do doador (geralmente um parente com sangue compatível) é então infundido no sistema circulatório do feto. Esta terapia fetal é talvez uma das que mais apresentam sucesso e está associada a baixo risco de aborto espontâneo e falhas técnicas. Contudo, pode estar também associada a indução adicional de anticorpos aloimunizados maternos para a circulação fetal quando realizada através do cordão umbilical, apresentando uma taxa de complicação procedimental de 3,3%, estudos apontam que quando realizada a punção pela veia intrahepática esta taxa diminui para 1,8% (CASTLEMAN; MOISE; KILBY, 2020).

REVISTA TÓPICOS

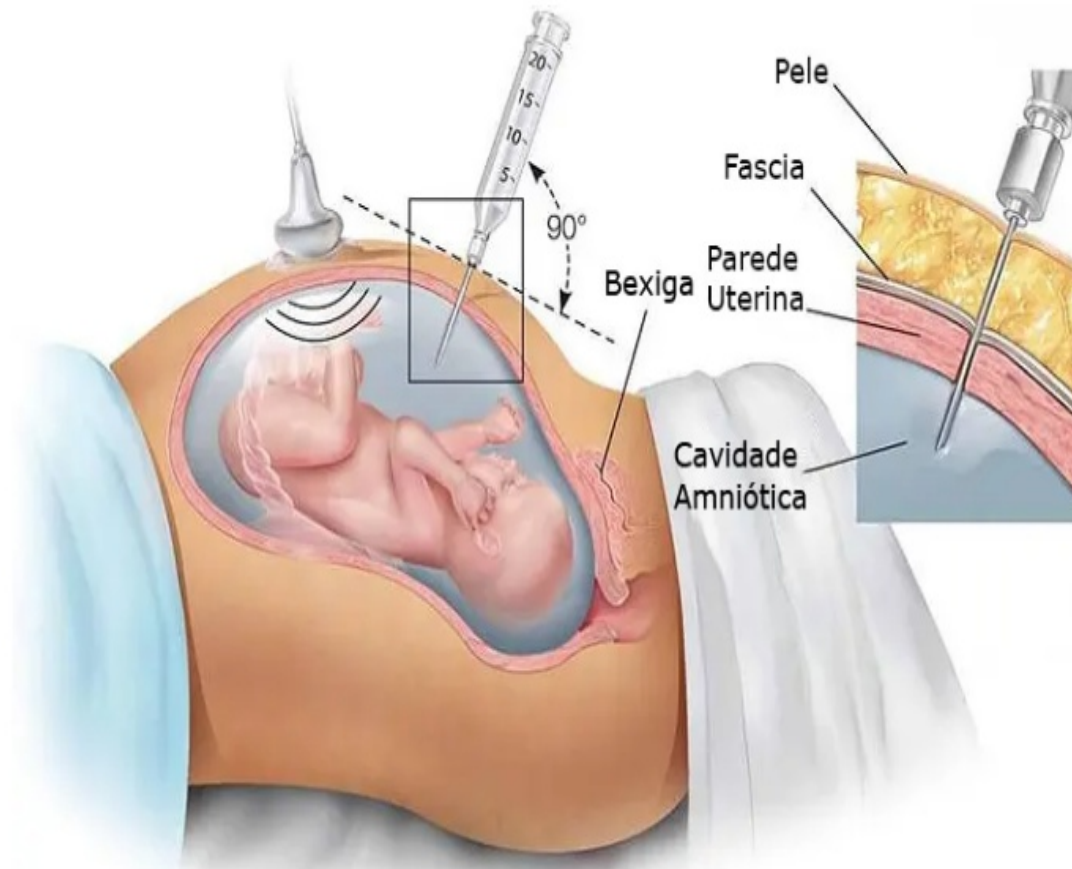


Figura 2- Infusão sanguínea conduzida por ultrassom na IUT. FONTE: FETALI medicina fetal ultrassonografia

Os tratamentos pré natais se tornaram uma forma de terapia preventiva, os tratamentos preventivos mais realizados são a tipagem sanguínea para definir o tipo sanguíneo da mãe e seu fator Rh, e exames genéticos também são realizados na parte paterna para avaliar se o fator Rh irá ser passado 50% em caso de homozigose ou 100% em caso de heterozigose para o feto. Durante o primeiro trimestre da gestação é possível também realizar o teste de Coombs indireto para detectar presença ou não de anticorpos presentes

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

no soro materno contra o sangue fetal Rh positivo, caso o teste resulte em negativo é administrada a vacina de Rogan na gestante (HYLAND, C. A. et al, 2020). Existe também o teste pré-natal não invasivo (NIPT), onde é utilizado métodos de isolamento de células fetais e sequenciamento genético como forma de determinar de forma segura a probabilidade de uma gestante com histórico de DHP gerar um feto que irá contrair esta doença ao detectar presença do gene RhD. Juntamente com o teste de Coombs no pré natal, pode ser analisado o aumento ou positividade de antígenos Rh positivo materno e Rh negativo fetal (LIEBERMAN et al., 2022), (XIE et al., 2020). A análise começa com a coleta de amostras de sangue da mãe, esta amostra é processada para isolar o soro sanguíneo, que contém os anticorpos maternos, e as células fetais precisam ser separadas das células maternas.

Isso é feito com base em diferenças nas características físicas e químicas das células, como tamanho e aderência, para isto é utilizada de técnicas como a citometria de fluxo, separação magnética e técnicas de PCR em tempo real (qPCR) onde é separado o DNA materno do DNA fetal. A PCR digital em específico tem demonstrado alta eficiência, proporcionando resultados com 99% de sensibilidade e 98% de especificidade (HYLAND, C. A. et al, 2020). Uma vez isoladas, as células fetais podem ser submetidas à amplificação e sequenciamento do DNA fetal, onde será realizada a genotipagem para avaliar o grupo sanguíneo do feto, podendo ser previsto ser RhD negativo ou não, evitando a utilização de procedimentos invasivos como a amniocentese. Isso permite a análise genética das células para identificar possíveis mutações ou variações genéticas relacionadas à

REVISTA TÓPICOS

doença hemolítica perinatal, direcionando para estratégias de tratamento específicas baseadas no status dos antígenos do grupo sanguíneo do feto (GUPTA, G. K. et al, 2020), (WABNITZ, H.; KHAN, R. & LAZARUS, A. H, 2020). Além das terapias tradicionais, abordagens inovadoras estão emergindo como promissoras para prevenir a DHP. Um exemplo é a terapia fetal, que envolve intervenções médicas diretas no feto durante a gestação, está sendo explorada como uma maneira de tratar a DHP antes mesmo do nascimento, isso inclui a administração de terapias direcionadas, como terapia gênica para suprimir a produção de anticorpos prejudiciais, porém com o alto custo, sendo considerado uma tecnologia inacessível em muitos países.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio de pesquisas em artigos científicos publicados no período de 2016-2023 disponíveis no PubMed e Scielo. Os principais descritores utilizados cadastrados no DECs foram: Doença Hemolítica Perinatal, Eritroblastose fetal, Incompatibilidade Rh, Anemia Hemolítica, Imunoglobulina anti-D, Terapias. Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos escritos em português, espanhol e inglês, com disponibilidade de texto em pdf ou outras plataformas complementares. Os critérios de exclusão foram: revistas eletrônicas, livros, relatórios técnicos, publicações antes do período estimado, texto sem disponibilidade ao público. Esta revisão de literatura foi baseada na seleção de artigos seguindo os critérios de inclusão

REVISTA TÓPICOS

e exclusão, totalizando 20 artigos científicos contendo todos os descritores selecionados para o desenvolvimento da pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A anemia hemolítica e icterícia neonatal se apresentam como as maiores complicações clínicas desenvolvidas em casos de DHP, apesar das terapias já existentes no mercado ainda assim não é possível prevenir completamente seu desenvolvimento (AMARO B.B, 2016). Cronologicamente, as primeiras formas de terapias para tratamento da DHP são respectivamente, a Exsanguinotransfusão (EXT) em casos de icterícia e aloimunização materna no início da gestação, e a Transfusão Intrauterina (IUT) em casos de anemia grave a severa realizando infusão sanguínea a fim de controlar o quadro. Ambas terapias, EXT e IUT, apresentam taxas de sobrevivência altas e eficiência em até 90%, contudo, são consideradas procedimentos invasivos com potencial de acarretar a doença hemolítica perinatal em gestantes Rh negativas ao causar o rompimento de hemácias durante o procedimento, ou em infecções por cateteres utilizados no procedimento, assim, apresentando respectivamente taxas de mortalidade de 0,5% a 3,3% e até 10% antes do primeiro trimestre (AMARO B.B, 2016), (LIEBERMAN, L. et al, 2022) e (CASTLEMAN; MOISE; KILBY, 2020). A partir destes dados, estudos apresentam terapias alternativas inovadoras presentes no mercado que visam maior segurança para a gestante e o feto e com alta taxa de eficiência ao agir reduzindo a quantidade de IgG materno circulante, melhorar a eliminação destes anticorpos, prevenir o transporte do anti-D através da placenta e alterar a

REVISTA TÓPICOS

interação anticorpo com antígeno fetal (CASTLEMAN; MOISE; KILBY, 2020).

A administração da imunoglobulina anti-D ainda prevalece a mais utilizada e com maior taxa de prevenção da DHP em gestantes Rh negativas com fetos Rh positivos. Quando administrada na gestante previne a produção de anticorpos IgG maternos circulantes que podem persistir na circulação fetal por mais de 6 meses, apresentando 96.8% de sucesso ao ser administrada entre 28 e 34 semanas de gestação (XIE, X. et al, 2020), (ZWIERS, C. et al, 2018). O seu mecanismo de ação consiste na diluição dos antígenos aloimunizados maternos, induzindo uma reação de competição inibitória que bloqueia os sítios do receptor neonatal na parte Fc (FcRn) presente no sincitiotrofoblasto da placenta, que é responsável pelo transporte dos anticorpos IgG, diminuindo sua vida útil e sua eliminação na circulação (CASTLEMAN; MOISE; KILBY, 2020), (WABNITZ, H.; KHAN, R. & LAZARUS, A. H, 2020). Apesar de altas taxas de sobrevivência e de sucesso, há possíveis riscos de infecção para o feto, pois a IVIg é derivada de produtos do sangue, para diminuir possíveis casos de infecções é realizada uma triagem nas amostras dos doadores e nanofiltração. Além dos sintomas causados em fetos, em gestantes pode-se observar: febre, urticária, trombose e principalmente dores de cabeça, que acometem 15% das gestantes que receberam infusão sanguínea (WABNITZ, H.; KHAN, R. & LAZARUS, A. H, 2020). A utilização desta terapia pode substituir os procedimentos intrauterinos invasivos em quadros de aloimunização severa em uma gravidez prévia.

REVISTA TÓPICOS

Em casos de anemia hemolítica desenvolvida de grave a severa, a utilização da IUT ainda se mostra necessária para o controle de níveis séricos de bilirrubina gerada pela hemólise dos eritrócitos, anticorpos anti-D secretados pelo S.I materno e diminuir o quadro de anemia. A IUT é considerada perigosa pelas altas taxas de risco e mortalidade quando também realizada antes de 22 semanas de gestação, onde a anatomia do feto não é totalmente desenvolvida. Estudos apontam que quando realizada antes do período recomendado a taxa de complicação procedural atinge 6.7% e mortalidade de 20%, agora, quando realizada depois de 20 semanas de gestação essas taxas diminuem para 5% e 11% respectivamente, apresentando resultados ótimos a longo tempo em fetos que sobreviveram (CASTLEMAN; MOISE; KILBY, 2020).

As terapias que se mostram promissoras para tratamentos mais seguros e precisos da DHP no futuro destacam-se a NIPT e o uso do anticorpo monoclonal M281 por infusão intravenosa, semelhante à imunoglobulina anti-D. O teste pré-natal não invasivo (NIPT) é usado para identificar a presença do gene RhD e determinar o tipo sanguíneo do feto sem a utilização de procedimentos invasivos, utilizando o PCR digital e sequenciamento de próxima geração (NGS). A utilização destas tecnologias permite a detecção de pequenas amostras de DNA, determinar com precisão a presença do antígeno RhD e determinar o tipo sanguíneo em diferentes populações, podendo também detectar antígenos atípicos sanguíneos (CASTLEMAN; MOISE; KILBY, 2020), (HYLAND, C. A. et al, 2020). Embora o PCR digital já seja utilizado, o uso do NGS ainda está em desenvolvimento para proporcionar dados clínicos precisos e mais amplos,

REVISTA TÓPICOS

contudo, apresenta alto potencial de se tornar a principal tecnologia para testes não invasivos por analisar diversos grupos sanguíneos ao mesmo tempo (HYLAND, C. A. et al, 2020).

O uso do anticorpo monoclonal M281 e sua eficácia ainda têm sido estudados, porém é considerado promissor por ter maior especificidade e afinidade com o receptor Fc neonatal (FcRn) que é responsável pela passagem dos IgG maternos pela placenta quando ligados a albumina, assim o M28 pode reduzir a passagem transplacentária de anticorpos e atenuar os efeitos fetais da aloimunização (CASTLEMAN; MOISE; KILBY, 2020). Além disso, o FcRn está envolvido na reciclagem de IgG, mantendo sua longa meia-vida. Ao bloquear a ligação FcRn-IgG, o M281 diminui a meia-vida e as concentrações séricas de IgG, incluindo os anticorpos IgG patogênicos, isso reduz ainda mais o risco de desenvolvimento de HDFN. De modo geral, o M281 atua como um potente inibidor da transferência de IgG através da placenta e diminui os níveis de anticorpos IgG patogênicos, proporcionando uma possível intervenção não cirúrgica para gestantes com DHP (Figura 3). É iniciado após a confirmação do status positivo do antígeno fetal positivo em aproximadamente 14 semanas de gestação, com dosagem semanal até a 35ª semana com o objetivo de bloquear a transferência de aloanticorpos patogênicos genéticos durante o maior tempo possível (WABNITZ, H.; KHAN, R. & LAZARUS, A. H, 2020).

REVISTA TÓPICOS

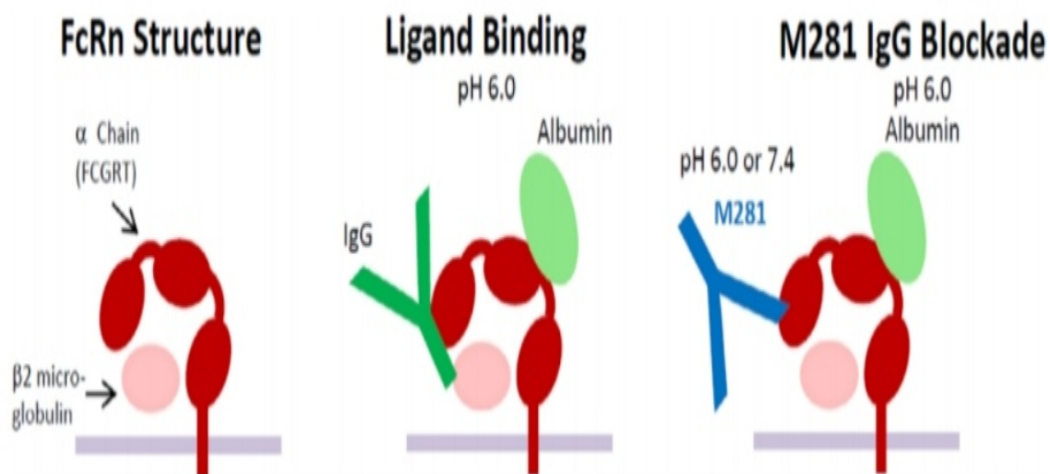


Figura 3 - FcRn estrutura, FcRn ligado ao IgG materno e a albumina, M281 ligado ao Fc bloqueando o transporte de anticorpos IgG. FONTE: Momenta Pharmaceuticals Inc.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incompatibilidade materno-fetal devido ao fator Rh pode ocasionar o desenvolvimento de DHP, entretanto, diversas estratégias de prevenção são utilizadas atualmente, sendo a principal associada com administração de imunoglobulinas anti-D (vacina Rogan) para prevenção da DHP antes da gravidez e durante a gestação. Ainda assim, é necessário que sejam realizadas pesquisas acerca da DHP para que sejam desenvolvidas e aprimoradas metodologias seguras como o uso da M281 e tratamentos pré natais específicos e acessíveis para garantir um tratamento efetivo para gestantes e neonatos que apresentam a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REVISTA TÓPICOS

ALVES, S. G. R. R. Doença Hemolítica Perinatal E Suas Principais Ferramentas De Diagnóstico laboratorial: Uma Revisão De Literatura. Disponível em: <<https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/50937>>. Acessado em 21 de agosto de 2023.

AMARO, B.B. INCOMPATIBILIDADE, RHD. TÍTULO: AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL POR. Tese de Doutorado. CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS. Disponível em: <https://www.semesp.org.br/conic/>. Acessado em 24 de agosto de 2023.

ARENAS RUEDA, Y. A.; PRADILLA ARENAS, G. L. Imunoglobulina intravenosa como opção no manejo da icterícia neonatal por incompatibilidade ABO. UIS Médica, [S. l.], v. 28, não. 1 pág. 91–97, 2015. Disponível em: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/4909>. Acesso em 21 de agosto de 2023

ANDRADE, W. N.; RIBEIRO, E. dos S.; VIEIRA DA SILVA, E. K.; JATOBÁ, L. de A.; ROCHA MARIA, R. de A. FATORES ASSOCIADOS À ERITROBLASTOSE FETAL. SEMPESq - Semana de Pesquisa da Unit - Alagoas, [S. l.], n. 8, 2020. Disponível em: https://eventos.set.edu.br/al_sempesq/article/view/13811. Acesso em 21 de agosto de 2023.

CASTLEMAN, J. S.; MOISE, K. J.; KILBY, M. D. Medical Therapy to Attenuate Fetal Anaemia in Severe Maternal Red Cell Alloimmunisation.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

British Journal of Haematology, v. 192, n. 3, p. 425–432, 14 ago. 2020.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32794242/>. Acessado em 22 de agosto de 2023

DE WINTER, D. P. et al. Hemolytic Disease of the Fetus and newborn: Systematic Literature Review of the Antenatal Landscape. BMC Pregnancy and Childbirth, v. 23, n. 1, p. 12, 7 jan. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36611144/>. Acessado em 22 de agosto de 2023.

DZIEGIEL, M. H. et al. Laboratory Monitoring of Mother, Fetus, and Newborn in Hemolytic Disease of Fetus and Newborn. Transfusion Medicine and Hemotherapy, p. 1–10, 8 set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34803574/>. Acessado em 23 de agosto de 2023.

GUPTA, G. K. et al. Immunohematologic Aspects of Alloimmunization and Alloantibody detection: a Focus on Pregnancy and Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. Transfusion and Apheresis Science, p. 102946, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962917/>. Acessado em 23 de agosto de 2023.

GUPTA, V.; SIDHU, M.; SHAH, S. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Due to Multiple Alloantibodies in Pregnancy. Asian Journal of Transfusion Science, v. 14, n. 1, p. 83, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7607990/>. Acessado em 21 de agosto de 2023.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

HENDRICKSON, J. E.; DELANEY, M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations. *Transfusion Medicine Reviews*, v. 30, n. 4, p. 159–164, 26 out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397673/>. Acessado em 22 de agosto de 2023.

HYLAND, C. A. et al. Non-invasive Prenatal Testing for Management of Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn Induced by Maternal Alloimmunisation. *Transfusion and Apheresis Science*, v. 59, n. 5, p. 102947, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115620/>. Acessado em 24 de agosto de 2023.

LIEBERMAN, L. et al. International Guidelines regarding the Role of IVIG in the Management of Rh- and ABO-mediated Haemolytic Disease of the Newborn. *British Journal of Haematology*, v. 198, n. 1, p. 183–195, 12 abr. 2022. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9324942/>. Acessado em 24 de agosto de 2023.

MYLE, A. K.; AL-KHATTABI, G. H. Hemolytic Disease of the Newborn: a Review of Current Trends and Prospects. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, v. Volume 12, n. 12, p. 491–498, out. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8504549/>. Acessado em 21 de agosto de 2023.

REVISTA TÓPICOS

MELO, H. et al. ERITROBLASTOSE FETAL: Diagnóstico E Aspectos Imunológicos. ALTUS CIÊNCIA, v. 4, n. 4, 1 jan. 2016. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/309781502_ERITROBLASTOSE

Acessado em 22 de agosto de 2023.

PEGORARO, V. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. PLOS ONE, v. 15, n. 7, p. e0235807, 20 jul. 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7371205/>. Acessado em 25

de agosto de 2023.

SILVA FILHO, P. S. da P. .; LEMOS, A. S. .; SANTOS, R. L. dos .; SAMPAIO, Y. R. de P. .; SILVA, C. P. S.; SILVA, F. M. .; PENHA, A. A. G. da .; VIEIRA, L. R.; BASTOS, M. F. L.; TEIXEIRA, L. S. de C.; MARQUES, . L. L. B. L.; SEZERDO, M. C. C.; VASCONCELOS, B. S. V.; CHAGAS, D. B. das; SILVA, T. A. R. P. da .; RIBEIRO, M. G. S.; FARIAS, M. D. dos S. B.; COSTA, T. R. M. .; TERTO, W. D. da S. Hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis): From diagnosis to treatment.

Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e25911427377, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27377. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27377>. Acessado em 26 de agosto de 2023.

WABNITZ, H.; KHAN, R.; LAZARUS, A. H. The Use of IVIg in Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia— Principles and Mechanisms. Transfusion and Apheresis Science, v. 59, n. 1, p. 102710, fev. 2020.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.102710>. Acessado em 26 de agosto de 2023.

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, v. 15, n. 3, p. e0230073, 12 mar. 2020.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32163467/>. Acessado em 27 de agosto de 2023.

ZIPURSKY, A.; BHUTANI, V. K.; ODAME, I. Rhesus disease: a Global Prevention Strategy. The Lancet Child & Adolescent Health, v. 2, n. 7, p. 536–542, 20 jul. 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169325/>. Acessado em 27 de agosto de 2023.

ZWIERS, C. et al. Immunoglobulin for Alloimmune Hemolytic Disease in Neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews, 18 mar. 2018.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551014/>. Acessado em 27 de agosto de 2023.

¹ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil. E-mail: giuliaoliveira161@gmail.com

² Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil. E-mail: pedroh.silvestre@hotmail.com

³ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil. E-mail: triick230@gmail.com

REVISTA TÓPICOS

⁴ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil. Doutora em Biotecnologia. E-mail: regiane.sartori@ceunsp.edu.br

⁵ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil. Mestre em Ciências. E-mail: larissa.rabi@ceunsp.edu.br