

O sistema de grupo sanguíneo Rh

Caroline Belotto Batisteti

João José Caluzi

Elaine Sandra Nabuco de Araújo

Sérgio Guardiano Lima

Resumo: A descoberta do sistema de grupos sanguíneos ABO por Karl Landesteiner, em 1900, não foi a chave completa para a questões relacionadas às reações hemolíticas transfusionais. A solução para esse problema aguardaria a descoberta do fator Rh, ocorrida em 1937, por Wiener e Landsteiner, sendo essa importante também para elucidar a causa da doença hemolítica peri-natal. O novo fator de sangue foi nomeado fator Rh, pela maneira como foi descoberto: utilizou-se coelhos imunizados com hemácias do macaco Rhesus, produzindo então um soro anti-Rhesus. Como os anticorpos são produzidos especificamente contra determinado antígeno, estudos mostraram que o anti-Rh originalmente observado é diferente do anti-Rh humano. Desse modo, embora a utilização do termo fator anti-Rh para humanos seja de uso habitual, ela não é adequada, visto que, esse termo foi cunhado tendo em vista o fator anti Rh do macaco Rhesus. Além do conteúdo histórico, o presente estudo apresenta os resultados de uma análise, realizada em livros didáticos, que aponta inconsistências acerca do conteúdo referente aos sistemas de grupos sanguíneos.

Palavras-chave: sistema de grupos sanguíneos; fator Rh; Landsteiner, Karl

The Rh blood group system

Abstract: The discovery of ABO blood group system by Karl Landsteiner in 1900 was not the complete key for the related issues concerning hemolytic transfusion, whose solution was not found until the discovery of Rh factor. It happened in 1937, by Weiner and Landsteiner. The Rh factor discovery also was important to elucidate the cause for the hemolytic perinatal disease. Such discovery was called Rh factor because of the way was identified: It was used immunized rabbits with red cells from Rhesus monkey, which led to the production of an anti-Rhesus serum. Once the antibodies are produced against specific antigen, the original assessed anti-Rh is different from the human Rh. In this way, although human anti-Rh term is commonly used, it was ill-suited, once it was coined in relation the monkey anti-Rh. Besides that historical content, this study presents the results of an analysis in textbooks that points out inconsistencies about the content related to blood group systems.

Keywords: blood group system; Rh factor; Landsteiner, Karl

O sistema de grupo sanguíneo *Rh*

Caroline Belotto Batisteti *

João José Caluzi**

Elaine Sandra Nabuco de Araújo***

Sérgio Guardiano Lima****

1 INTRODUÇÃO

Desde a década de 1960, tem-se discutido o processo de incorporação da história e filosofia da ciência no ensino de ciência. Configura-se nessa proposta, a idéia de divulgar não apenas conhecimentos científicos passados ou ainda de entender como os cientistas trabalham mas, sobretudo, de compreender como se dá a construção do conhecimento científico (Araújo, Caluzi & Caldeira, 2006).

* Estudante do curso de Graduação em Licenciatura Plena em Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista – Campus Bauru. Programa de Pós-Graduação em Educação Para a Ciência. Av: Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01, CEP 17033-360. Bauru, SP. E-mail: carolbatisteti@fc.unesp.br

** Departamento de Física da Faculdade de Ciências; Programa de Pós-Graduação em Educação Para a Ciência, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista – Campus Bauru. Av: Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01, CEP 17033-360, Bauru, SP. E-mail: caluzi@fc.unesp.br

*** Pesquisadora do Centro de Divulgação e Memória da Ciência e Tecnologia; bolsista PRODOC/CAPES; Programa de Pós-Graduação em Educação Para a Ciência; Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista – Campus Bauru. Av: Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01, 17033-360. Bauru, São Paulo. E-mail: centro@fc.unesp.br

**** Estudante de Mestrado no Programa de Pós-Graduação do Programa de Educação Para a Ciência, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista – Campus Bauru; Bolsista CAPES. Av: Luiz Edmundo Carrijo Coube, 14-01, CEP 17033-360. Bauru, SP. E-mail: sergioglimala@fc.unesp.br

A abordagem histórica possibilita a desmistificação da ciência, ou seja, o entendimento da ciência não como uma atividade neutra, isenta de interesses, feitas por gênios que apresentam idéias acabadas de forma inesperada, mas sim, como uma construção humana, que se modifica ao longo do tempo e que em geral, os conhecimentos científicos, não são frutos de descobertas pessoais e sim de grupos de pesquisadores que são influenciados pelos métodos e concepções científicas vigentes numa determinada época. O estudo de episódios históricos pode sugerir que o processo de construção do conhecimento é lento e gradual e que os conceitos desenvolvem-se por meio de etapas decorridas de longos períodos, até chegarem àqueles aceitos atualmente (Martins, 1998).

No caso dos sistemas dos grupos sanguíneos, realizamos uma análise em quatro livros didáticos do Ensino Básico, sendo que um deles está indicado no Guia de Livros Didáticos do Programa Nacional do Livro Didático 2008 (Gewandsznajder, 2004) e os demais títulos foram recomendados pelo Programa Nacional do Livro para o Ensino Médio 2007 (Linhares & Gewandsznajder, 2004a; *idem*, 2004b; Paulino, 2006). Os livros didáticos são divididos em capítulos e seções de acordo com as disciplinas relacionadas à Biologia, isto é, citologia, evolução, genética, ecologia e assim por diante. Percebemos que em três dos quatro livros analisados, a discussão sobre a proposta dos grupos sanguíneos está presente no capítulo referente à genética, mais especificamente ao conteúdo alelos múltiplos. A determinação do sistema de grupos sanguíneos resultou de estudos para o esclarecimento da estrutura e propriedades protéicas, envolvendo apenas conhecimentos imunológicos sobre as reações antígeno-anticorpo. Em momento algum houve a utilização de ferramentas genéticas, já que no período de 1900, os trabalhos de Mendel estavam ainda sendo “redescobertos”, com a sistematização da nomenclatura que hoje é empregada pela genética. A forma de apresentação do conteúdo nos livros didáticos analisados pode conduzir os alunos a relacionarem o grupo sanguíneo *ABO* somente ao genótipo, deixando de enfatizar o fenótipo e as características imunológicas envolvidas, o que, na realidade, levou ao esclarecimento dos quatro grupos sanguíneos (*A*, *B*, *AB* e *O*).

Um dos livros didáticos analisados atribuiu a Karl Landsteiner (1868-1943), médico e biólogo austríaco a proposta do grupo sanguíneo *AB*. Porém, foram os médicos Alfred Von DeCastello (1872-1960) e Adriano Sturli (1873-1964), auxiliares de Landsteiner, que sugeriram esse grupo. Além de problemas históricos, identificamos erros conceituais. Três livros investigados apresentaram a idéia que indivíduos do grupo *O* são conside-

rados doadores universais, baseados no fato que os indivíduos do grupo *O* possuem hemácias que não contêm antígenos *A* ou *B*; e indivíduos do grupo *AB* considerados receptores universais, baseados no fato de que indivíduos do grupo *AB* não possuem anticorpo anti-*A* e anti-*B* no plasma. Afirmar que indivíduos do grupo *O* e *AB* são respectivamente, doadores e receptores universais, está do ponto de vista imunológico, incorreto, caracterizando um erro conceitual, já que um indivíduo que recebe sangue total (hemácias + plasma) de um doador tipo *O*, também está recebendo anticorpos anti-*A* e anti-*B*, que em alto título podem desencadear uma reação de aglutinação quando o receptor for do tipo sanguíneo *A* ou *B*, pois os anticorpos do doador reagirão com os antígenos correspondentes presentes nas hemácias do receptor. Pensando de maneira semelhante podemos explicar porque um indivíduo do grupo *AB* não pode ser considerado receptor universal.

A constatação de lacunas históricas e erros conceituais nos livros didáticos nos motivou a investigar a história dos grupos sanguíneos. No presente trabalho, a partir da análise dos fatos históricos referentes às etapas de construção dos conhecimentos e conceitos relacionados às práticas transfusionais, buscamos verificar, como Alexander Solomon Wiener (1907-1976), médico americano e Karl Landsteiner propuseram a existência de um novo fator sanguíneo: o fator *Rh*, responsável por graves reações transfusionais.

2 PRIMEIRAS EXPERIÊNCIAS TRANSFUSIONAIS

A primeira transfusão sanguínea direta é atribuída a Richard Lower (1631-1691), médico britânico, sendo realizada em animais na cidade de Oxford em fevereiro de 1665 (Donovan, 2004). Em seu *Tractatus de corde*, ele escreveu:

Inicialmente tentei transferir o sangue da veia jugular de um animal para a veia jugular de um segundo por meio de tubos entre eles; mas vendo o sangue coagular no tubo e obstruir sua própria passagem devido ao movimento lento do sangue venoso, então comecei a tentar uma outra maneira e, guiado pela sua própria natureza, eu finalmente estipulei transferir o sangue da artéria de um animal para a veia de um segundo; e por este novo dispositivo estender a circulação do sangue além dos limites prescritos¹.

¹ M. R. S. Maluf, em seu artigo “History of blood transfusion”, comentou: “A primeira

Estando prontos os cães e feitas outras preparações necessárias, eu selecionei um cão do tamanho médio, abri sua veia jugular, e retirei o sangue, até seus gemidos e esforços cessarem e as convulsões não estarem distantes. Então, para compensar a grande perda de sangue deste cão, eu introduzi nele o sangue da artéria cervical de um mastim, razoavelmente grande, que foi preso ao seu lado, até que ele por seu nervosismo demonstrou estar sobrecarregado do sangue recebido. Coloquei uma ligadura na artéria da qual o sangue estava passando, e retirei o sangue novamente do cão receptor. Isto foi repetido sucessivas vezes, até que não houvesse mais sangue ou vida em dois mastims razoavelmente grandes (o sangue de ambos foi recebido pelo cão menor). Neste meio tempo, o sangue tinha sido repetidamente retirado deste animal menor e havia sido injetada nele uma quantidade equivalente, imaginei, ao peso de seu corpo inteiro. Uma vez que sua veia jugular foi costurada e as correntes desamarradas, pulou prontamente da mesa e, aparentemente distraído de seus ferimentos, começou logo a demonstrar afeto pelo seu mestre e a rolar na grama para se limpar do sangue (Lower [1669], *apud* Maluf, 1954, p. 62).

Segundo Richard Lower, não ocorreram alterações nas características ou no comportamento dos cães, o que incentivou a realização de novos procedimentos transfusionais entre animais da mesma espécie, em que danos fatais eram raros. Entretanto, percebeu-se que transfusões entre espécies diferentes freqüentemente causavam a morte (Schwarz & Dorner, 2003). Jean Baptiste Denis (1625?-1704), médico francês em sua primeira tentativa de transfusão em um homem, realizada em Paris em 1667, transferiu cerca de 300 ml de sangue da artéria carótida de um carneiro para a veia de um homem. Seu argumento para utilização de sangue de animais, ao invés de sangue humano, foi que aquele estaria menos contaminado por paixões e vícios (Brown, 1948; Guerrini, 1989).

Como obteve sucesso, novas tentativas foram realizadas, até que o quarto paciente morreu com supostos sintomas de reação hemolítica. Este paciente já havia recebido uma transfusão, a princípio bem sucedida; mas após a segunda, seu braço tornou-se quente, o pulso róseo, com queixas de dor pelo corpo, até que após alguns dias a urina tornou-se escura, adquirindo de fato a cor preta. Esses sintomas eram consistentes com a reação hemolítica, provavelmente provocada pela isoimunização² do paciente pelo

tentativa de transfusão direta de veia para veia falhou porque nenhuma bomba foi interposta no circuito exterior” (Maluf, 1954, p. 62).

² Imunização entre indivíduos de uma mesma espécie.

sangue de carneiro dado na primeira transfusão. O parlamento francês, a *Royal Society* e a igreja católica proibiram as transfusões sanguíneas, e este processo foi banido da prática médica por cerca de 150 anos (Schwarz & Dorner, 2003).

No século XIX, o obstetra britânico James Blundell (1791-1878) parece ter sido o primeiro a executar transfusões utilizando doadores humanos. Ele empregou este processo em casos de hemorragia pós-parto, obtendo bons resultados. Outros médicos e estudiosos ainda utilizavam sangue de carneiro para realização de transfusões (Wiener, 1952; *idem*, 1969). A causa dos danos das reações transfusionais devido ao uso de sangue animal foi explicada em 1875, quando o fisiologista alemão Leonard Landois (1837-1902) e o médico patologista alemão Emil Ponfick (1844-1913) mostraram que o soro humano destrói ou aglutina hemácias de mamíferos inferiores. A habilidade do soro de uma espécie em reagir como hemácias de outra espécie foi descrita devido à presença de anticorpos naturais no soro designados heterohemolisinas ou heteroaglutininas. Segundo o médico imunologista belga Jules Jean Baptiste Vicent Bordet (1870-1961), estes anti-



Figura 1. Ilustração holandesa que mostra dois médicos realizando transfusão de sangue diretamente de um cão para um homem. Prancha 11, in: SCHULTES, Johannes. *Armamentarium chirurgicum*. Amsterdam, Johannes von Someren, 1671.

corpos aumentam em título após isoimunização, explicando então que os danos seriam resultados de repetidas transfusões do sangue animal para o mesmo paciente (Wiener, 1969).

3 O SISTEMA ABO

Em torno de 1900, Landsteiner estava envolvido em pesquisas com utilização do uso potencial de anticorpos para elucidação da estrutura e características protéicas. Encontrou-se evidências favoráveis de que os anticorpos poderiam neutralizar os efeitos de algumas enzimas. Foram realizados experimentos que indicavam que grupos ativos de enzimas podiam ser encontrados em coágulos. O médico alemão Emil Freiherr von Dungern (1867-1961) esforçou-se para utilizar os efeitos anti-enzimáticos do soro pela imunização de animais com vários micróbios, mostrando que os soros resultantes tinham um efeito específico contra as enzimas bacterianas que ele havia introduzido nos animais. Entretanto, estes experimentos envolviam apenas um “sorodiagnóstico”³ de bactérias (Landsteiner, 1900, *apud* Hughes-Jones & Gardner, 2002, p. 892).

Em 1931 Landsteiner recebe o Prêmio Nobel, e a respeito do assunto acima citado declara que “o objetivo primário foi a caracterização química das proteínas”, sendo evidente que para tanto não poderiam ser utilizados métodos bioquímicos convencionais e conhecidos. Além disso, Landsteiner continua, “a aplicação dos reagentes sorológicos conduziu a uma importante descoberta na química das proteínas, ou seja, que proteínas em vários animais e plantas são diferentes e são específicas para cada espécie” (Landsteiner, 1931, *apud* Hughes-Jones & Gardner, 2002, p. 892).

A partir das observações sobre a ação dos anticorpos, Landsteiner propôs a seguinte questão: “será que indivíduos dentro de uma espécie apresentam diferenças, mesmo que presumivelmente mais leves?” (Landsteiner, 1900, *apud* Hughes-Jones & Gardner, 2002, p. 892). Foi esta especulação que o levou a iniciar os experimentos que o levaram a descoberta do sistema de grupos sanguíneos ABO (Landsteiner, 1901).

Assim, Karl Landsteiner misturou o soro de alguns indivíduos com as hemácias de outros para fazer um teste de aglutinação, com a finalidade de buscar diferenças individuais no sangue humano. Percebeu que, em alguns

³ Diagnóstico de doença baseado na reação antígeno-anticorpo no soro sanguíneo. No contexto, sorodiagnóstico refere-se a anticorpos produzidos contra as bactérias em estudo.

casos, ocorriam aglutinações muito bem sinalizadas, enquanto que em outros, elas não ocorriam. De acordo com os resultados demonstrados na Tabela 1, encontrou três padrões sanguíneos, que nomeou *A*, *B* e *O* (zero). O grupo *AB*, foi descoberto em 1902, pelos médicos Alfred Von DeCastello e Adriano Sturli, como já mencionado anteriormente. Assim, as isoaglutinações e os grupos sanguíneos foram apontados como a provável causa para reações hemolíticas transfusionais, quando doadores humanos ainda eram utilizados (Wiener, 1952; Wiener, 1969).

Tabela 1. Testes originais de Landsteiner com seis homens aparentemente saudáveis (Landsteiner, 1901).

Soro dos integrantes do laboratório	Hemácias dos integrantes do laboratório					
	1	2	3	4	5	6
1	-	+	+	+	+	-
2	-	-	+	+	-	-
3	-	+	-	-	+	-
4	-	+	-	-	+	-
5	-	-	+	+	-	-
6*	-	+	+	+	+	-

*Este indivíduo era o próprio Karl Landsteiner. Interessante notar que ele pertencia ao grupo *O*.

Landsteiner resumiu seus achados como descrito a seguir:

Os soros na maioria dos casos poderiam ser separados dentro de três grupos. Em muitos casos os soros do grupo *A* reagem com corpúsculos de outro grupo, *B*, mas não com grupo *A*; enquanto que o corpúsculo *A* é afetado da mesma maneira pelo soro *B*. Os soros do terceiro grupo (*C*) aglutinam corpúsculos de *A* e *B*, mas o corpúsculo *C* não é afetado pelo soro de *A* e *B*. Neste discurso, pode-se dizer que nestes casos pelo menos dois tipos diferentes de aglutininas estão presentes: um em *A*, outro em *B* e ambos juntos em *C*. Naturalmente os corpúsculos devem ser considerados insensíveis para as aglutininas que estão presentes no mesmo soro. [A aglutinação acima mencionada] ocorria mesmo com uma gota de sangue a qual eu sequei em um pedaço de tecido e dissolvi 14 dias mais tarde [...] Finalmente eu quero mencionar que as observações explicam as mutáveis consequências das transfusões sanguíneas em humanos. (Landsteiner, 1901, p. 30)

Após a descoberta, Landsteiner procurou conhecer a natureza e as causas da especificidade das reações imunológicas. Segundo Wiener (1969), a combinação antígeno-anticorpo pode ser explicada por meio da analogia chave-fechadura, criada pelo químico alemão Hermann Emil Fischer (1852-1919), em 1894. Ela foi introduzida na teoria imunológica pelo médico alemão Paul Ehrlich (1854-1915) de modo que, no soro de indivíduos do grupo *O*, não existem somente as chaves anti-*A* e anti-*B*, que se encaixam nas respectivas “fechaduras” dos antígenos eritrocitários *A* e *B*. Existe também uma “chave mestre”, de estrutura rudimentar, reativa para células, contendo um ou outro antígeno (aglutinogênio). Assim, Wiener utilizou dois aglutinogênios (*A* e *B*) com três isoaglutininas correspondentes (anti-*A*, anti-*B* e anti-*C*), ao invés de apenas duas (anti-*A* e anti-*B*), como Landsteiner presumiu para explicar as reações dos quatro grupos sanguíneos adequadamente.

Com a proposta do sistema *ABO* as transfusões tornaram-se procedimentos comuns. Contudo, mesmo utilizando doadores *ABO* compatíveis, em alguns casos, ocorriam reações hemolíticas transfusionais, impulsionando o surgimento de novas hipóteses e teorias.

4 PROBLEMAS TRANSFUSIONAIS INTRAGRUPU

A introdução na medicina clínica transfusional de testes para identificação dos grupos sanguíneos *ABO* em doadores possibilitou salvar muitas vidas. Tão preciso era o resultado que muitos médicos obtinham, que se atribuiu como condição única necessária para realização de transfusão, que o receptor e o doador pertencessem ao mesmo grupo sanguíneo *ABO*, e então reações transfusionais graves não deveriam ocorrer (Wiener, 1969).

Em 1921, o médico norte-americano Lester Unger (1888-1974) parece ter sido o primeiro a apontar a possibilidade de reações transfusionais intragrupo. Ele classificou as isoaglutininas⁴ em duas categorias, nomeadas isoaglutininas *major*, que seriam aquelas que definiram os quatro grupos sanguíneos, e aglutininas *minor*, que seriam aquelas que ocorrem raramente e as responsáveis por incompatibilidade sanguínea intragrupo. Unger insistiu que após um doador de grupo sanguíneo *ABO* apropriado ter sido encontrado, testes adicionais deveriam ser feitos para se analisar se o soro

⁴ Um anticorpo normalmente presente no soro de um indivíduo e que causa aglutinação nas hemácias de outro indivíduo da mesma espécie.

do receptor não aglutinava com as hemácias do respectivo doador (Wiener, 1969). Em 1922, noticiou a ocorrência de pequenos aglomerados de células em testes cruzados com sangues compatíveis, alertando para uma provável reação, caso a transfusão ocorresse. Desse modo, Karl Landsteiner, Philip Levine (1900-1987) e M. L. Janes estudaram alguns soros pós-transfusionais de pacientes que apresentavam essas aglutinações nos testes prévios, e encontraram uma isoaglutinina irregular, que *não estava relacionada ao grupo ABO*. Eles concluíram que os pacientes que receberam transfusões prévias sem reações, tornavam-se sensibilizados devido à presença de um antígeno no sangue do doador, mas ausente no sangue do receptor (Wiener, 1952).

Um segundo método de isossensibilização⁵, envolvendo as células do feto, foi sugerido por Philip Levine e Rufus E. Stetson (1886-1967) a partir de um caso único envolvendo uma mulher que havia dado a luz a uma criança morta, mas que não havia recebido nenhuma transfusão anteriormente. Durante a década de quarenta do século vinte, o processo transfusional tornou-se rotineiro, devido ao surgimento de muitos bancos de sangue. De acordo com Wiener (1969), os problemas com reações hemolíticas transfusionais intragrupo não poderiam ser ignorados. Contudo, uma solução para estes problemas somente foi possível a proposta do fator *Rh*.

5 O FATOR *RH*

Em 1937, Landsteiner e Wiener realizaram um estudo acerca da evolução dos aglutinogênios *M* e *N* em gorilas, orangotangos, chimpanzés e pequenos macacos. Wiener estava especialmente curioso e intrigado com os relatos conflitantes que perduravam na literatura: alguns afirmavam a presença de antígeno *M* nas hemácias de macacos *Rhesus* e outros relatavam a ausência desse antígeno nesses animais. Para resolver este problema Wiener e Landsteiner utilizaram uma técnica já anteriormente empregada para a produção de soro anti-*A*.

Previamente descobrimos que o soro anti-*A* poderia ser produzido pela injeção de sangue de carneiro em coelhos. Ocorreu-nos que com a continuidade desta linha de pesquisa, isto é, a injeção de sangue animal em coelho,

⁵ Sensibilização de um indivíduo por antígenos presentes em outro indivíduo da mesma espécie.

seria possível a obtenção de anti-soro para aglutinogênio, até aqui desconhecido no sangue humano. (Wiener, 1952, p. 374)

Baseados em demonstrações das propriedades dos aglutinogênios *M* no sangue de macacos, Landsteiner e Wiener (1937) empenharam-se na tentativa de produzir soro anti-*M* pela imunização de coelhos com sangue rhesus, e encontraram que um potente soro imune anti-*M* poderia ser obtido desta maneira. Percebeu-se que neste caminho era possível a obtenção de tipos de soros imunes específicos contra fatores sanguíneos humanos ainda desconhecidos, desde que estes fatores estivessem presentes no sangue do macaco (Wiener, 1943). Realmente, Wiener e Landsteiner tiveram sucesso na obtenção do soro imune anti-rhesus, injetando hemácias de macacos rhesus em coelhos. Perceberam que estes coelhos sensibilizados respondiam, havendo produção de soro com corpos imunes. Retiraram desse soro adquirido, os anticorpos *M* e *N* e o colocaram em contato com hemácias de macacos Rhesus, esperando que nenhuma reação ocorresse, já que o anticorpo que desencadeava as reações (anti-*M*) não estava mais presente no soro. De forma inesperada, quando misturaram os soros obtidos dos coelhos com hemácias de humanos selecionados de forma aleatória, obtiveram um reagente que era capaz de aglutinar com hemácias de 85% de caucasianos, independentemente do grupo *ABO* e dos fatores *M* e *N* (Wiener, 1969). Estes indivíduos foram chamados *Rh* positivo. Sendo assim, este mesmo soro não resultava em aglutinação com 15% de caucasianos, que foram chamados *Rh* negativo. A característica presente nas hemácias que determinava a aglutinação das células foi denominada fator *Rh*, ou aglutinogênio *Rh*, devido à maneira como foi descoberto, ou seja, com utilização de hemácias de macacos Rhesus (Unger, 1945).

É importante considerarmos a especificidade definida dos anticorpos contra seus respectivos antígenos, e então podemos perceber que o anticorpo originalmente observado, produzido contra antígenos *Rh* presente nas hemácias de macaco Rhesus, é diferente do anticorpo produzido contra os antígenos *Rh* presentes nas hemácias humanas, que acabou por receber essa nomeação (*Rh*) pelo uso habitual, sendo na verdade indevida (Wiener, 1969; Scott, 2004). Os anticorpos produzidos pelos coelhos contra os antígenos presentes nas hemácias do macaco Rhesus foram então nomeados anti-*LW* em homenagem a Landsteiner e Wiener (Scott, 2004). Em Landsteiner & Wiener (1940) podemos encontrar um exemplo das reações que os conduziram à existência do fator *Rh*, demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Soro imune para sangue Rhesus, absorvido com hemácias do indivíduo quatro. O soro adsorvido ainda aglutina a maioria das hemácias humanas, independentemente do tipo *M*, *N* ou *MN* (Landsteiner & Wiener, 1940).

Sangue (todos grupo 0)									
Tipo <i>M</i>				Tipo <i>N</i>			Tipo <i>MN</i>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Soro imune absorvido*									
+	+	+	0	0	+	+	+	0	+

* Sinal positivo (+) indica ocorrência de aglutinação. Zero (0) indica ausência de aglutinação.

A Tabela 3 apresenta a relação do fator *Rh* com as reações hemolíticas transfusionais. Por meio dela, podemos observar que quando o soro de pacientes com sangue do tipo *M*, *N* ou *MN* era colocado em contato com hemácias do grupo O selecionadas aleatoriamente e quando o soro imune anti-rhesus absorvido (soro com ausência dos anticorpos *M* e *N*) era colocado em contato com estas mesmas hemácias os resultados obtidos eram similares, ou seja, aquelas hemácias que deram reações positivas em relação ao soro dos pacientes também apresentaram o mesmo resultado em relação ao soro imune anti-rhesus absorvido. Isto mostra que, essas reações hemolíticas transfusionais eram realmente causadas pelo fator *Rh*, que uma vez presente, desencadeava a produção de anticorpos anti-*Rh*, causando as reações transfusionais. Assim, a sensibilização pelo fator *Rh* foi considerada a causa da grande maioria das reações transfusionais intragrupo e a chave do mistério da eritroblastose fetal⁶ (ver Wiener, 1969).

Diferentemente do que ocorre com os fatores *A* e *B*, a aglutinina anti-*Rh*, que reage com as células *Rh* positivas, não é herdada. Sua formação ocorre após a imunização ativa ou passiva. O mecanismo de aquisição é semelhante àquele pelo qual Landsteiner e Wiener produziram estas aglutininas em coelhos, pela injeção de hemácias Rhesus, onde a base do processo é o contato (Unger, 1945). Segundo Unger (1945) as aglutininas anti-*Rh* podem ser produzidas de duas maneiras: a primeira ocorre através de repetidas transfusões sanguíneas, onde o paciente *Rh*-negativo recebe sangue

⁶ Doença ocasionada pela incompatibilidade do sistema *Rh* entre mãe e feto. Ocorre quando o sangue fetal *Rh* positivo entra em contato com o sangue materno *Rh* negativo, desencadeando a produção de anticorpos anti-*Rh* pela mãe.

Tabela 3. Primeira demonstração da relação do fator Rh com reações hemolíticas transfusionais (Wiener, 1969).

Todos sangues do grupo 0	Tipo M				Tipo N				Tipo MN					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Testes feitos com soro do paciente*	++	++	-	+++	++	-	++	++	+++	-	++	+++	+++	-
Soro imune anti-rhesus, diluído 10X e absorvido com metade do volume de sedimentação de n° 14.	±	P	N	P	P	N	±	±	P	N	P	P	P	N

* O sinal positivo (+) indica presença de aglutinação. O sinal negativo (-) indica ausência de reação de aglutinação. O sinal ± indica reação de aglutinação moderada.

Rh-positivo, o que pode resultar no processo de sensibilização. Para ele, a sensibilização ocorre em aproximadamente um em quarenta casos, ou seja, não seriam necessariamente todos os indivíduos *Rh*-negativo que recebem sangue *Rh*-positivo afetados. O segundo modo pelo qual aglutininas anti-*Rh* podem ser produzidas, envolve um mecanismo de imunização ativa durante a gravidez, que resulta na eritroblastose fetal.

Anteriormente a descoberta do fator *Rh*, embora a causa da eritroblastose fetal fosse desconhecida, já era sabido que mães de crianças possivelmente eritroblásticas apresentavam uma incidência maior de abortos espontâneos em relação à incidência normal, e suspeitou-se de um mecanismo que operaria antecipadamente ainda durante o período fetal (Levine, 1943, p. 71).

Em 90% dos casos de eritroblastose fetal o sangue da mãe não se aglutina quando em contato com um soro anti-*Rh*, mostrando que o sangue da mãe é *Rh*-negativo. Este valor é contrastante com a incidência de 15% de indivíduos *Rh*-negativo na população geral. Neste volumoso grupo de mulheres *Rh*-negativo, como condição para ocorrência de eritroblastose fetal, 100% dos homens (maridos) e crianças afetadas são *Rh*-positivo. O mecanismo pelo qual a doença é gerada inclui a penetração de uma quantidade suficiente de sangue *Rh*-positivo do feto na circulação sanguínea materna *Rh*-negativo, estimulando a mãe a produzir anticorpos anti-*Rh* (Levine, 1943, p. 71).

Levine (1943) e seus colaboradores mostraram que durante a gravidez, se os anticorpos anti-*Rh* produzidos por uma mãe sensibilizada atravessarem as barreiras placentárias e penetrarem na circulação do feto, este será afetado (pois suas hemácias contêm o antígeno *Rh*, em que os anticorpos irão se ligar e desencadear reações) podendo ocorrer reações hemolíticas intra-uterinas, aborto espontâneo, ou após o nascimento a criança poderá mostrar alguns sintomas da doença, de acordo com a gravidade. Com a análise dos dados obtidos acerca da eritroblastose fetal, Unger (1945) afirma que neste caso, se a criança necessitar de transfusão, deve somente ser administrado sangue *Rh* negativo, mesmo a criança sendo *Rh* positivo. O motivo para este procedimento, diante dos fatos apresentados pelas pesquisas de Levine e Unger, é claro e simples: a criança tendo recebido aglutininas anti-*Rh* de sua mãe, hemolizará não somente seu próprio sangue, mas também aquele recebido de um doador *Rh*-positivo, que contém o aglutinogênio *Rh* em que as aglutininas presentes no soro da criança irão se ligar desencadeando reações imunológicas.

Nesse caso, o pai não deverá ser o doador de sangue para a criança, por ser *Rb* positivo, e nem a mãe, uma vez que, o sangue dela contém as aglutininas anti-*Rb*. Quando existem as condições para ocorrência da eritroblastose fetal, a sensibilização da mãe parece ser resultado da primeira gravidez, mas o primeiro filho usualmente é normal. Durante a segunda gravidez e as subseqüentes, os resultados dessa sensibilização tornam-se evidentes, aumentando em severidade a cada gravidez sucessiva (Unger, 1945).

Unger (1945, p. 689) propôs a seguinte pergunta: “Uma vez que uma mulher é sensibilizada, inevitavelmente ela será incapaz de gerar uma criança normal?” Ele respondeu a esta questão com base na herança genética mendeliana. Ele afirmou que a presença do fator *Rb* é condicionada por um par de genes, denominados de *R* (dominante) e *r* (recessivo) que segregam-se de acordo com a primeira lei de Mendel. Assim, o indivíduo *Rb* positivo possui o genótipo *RR* ou *Rr* e o indivíduo *Rb* negativo possui o genótipo *rr*. Um casal, cuja mulher é *Rb* negativa (genótipo *rr*) e o marido é *Rb* positivo (genótipo *RR*), todos seus filhos serão *Rb* 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%.

Tendo em vista a hereditariedade do fator *Rb*, salientamos a importância dos exames sangüíneos pré-nupciais para prever a possibilidade de ocorrência da eritroblastose fetal.

Até meados da década de quarenta, podemos perceber pelos artigos analisados nesse estudo, que não se conhecia o modo de anular a sensibilização causada pelo fator *Rb* fetal em mães *Rb* negativo. De acordo com Unger (1945), a infusão de sangue *Rb* negativo em igual quantidade ao sangue *Rb* positivo recebido pelo paciente era até então uma tentativa utilizada. Uma outra forma, segundo Unger, constava da recomendação de uma dieta contendo alta quantidade de vitamina antiescorbútica, pois se acreditava que esta reduzia a permeabilidade da placenta, prevenindo a passagem de aglutininas anti-*Rb* da mãe para a criança. Unger (1945) cita também a utilização de uma vacina tifóide, com o argumento de que quando um indivíduo é exposto simultaneamente a dois antígenos eles competem um com o outro para produção de anticorpos. Aquele que estimular a produção de anticorpos mais facilmente é bem sucedido, enquanto o outro falha. Assim, desde que a vacina tifóide produza facilmente anticorpos e o fator *Rb* encontre maior dificuldade, a esperança é que o fator *Rb* entre em competição com a vacina tifóide e a última obtenha sucesso, e então as

aglutininas anti-*Rh* não serão produzidas no sangue da mãe e a criança apresentará desenvolvimento normal. Para Unger,

O melhor caminho para se evitar o desenvolvimento de aglutininas anti-*Rh* é prevenir aqueles que são suscetíveis a exposição do fator *Rh*. Para seguir esta conclusão lógica – uma mulher *Rh*-negativa deveria casar-se somente com um homem *Rh*-negativo. Mas, é claro, isto é impraticável. (Unger, 1945, p. 689)

O mesmo princípio utilizado no caso da eritroblastose fetal aplica-se às repetidas transfusões, em que, para se evitar o desenvolvimento de aglutininas anti-*Rh*, somente sangue *Rh*-negativo deve ser dado aos pacientes *Rh*-negativo. Mas, como Unger (1945) esclareceu, seguindo-se esta regra, em muitos casos a vida do paciente pode ser colocada em risco, já que a disponibilidade de sangue *Rh*-negativo é menor. Se um paciente *Rh*-negativo foi sabidamente exposto ao antígeno *Rh* e não demonstrou nenhuma manifestação de significado clínico, este pode ser considerado um indivíduo que não é facilmente sensibilizado, provavelmente podendo receber sangue *Rh*-positivo. Entretanto, a sensibilização pode estar presente e seus efeitos serem manifestados posteriormente.

6 CONCLUSÕES

Com este estudo histórico, percebemos que as idéias que nortearam a proposta do fator *Rh* não estavam prontas ou surgiram de forma repentina, mas foram resultados de um acúmulo de conhecimentos acerca da estrutura protéica, das individualidades sorológicas e das reações envolvidas entre antígenos e anticorpos. O conhecimento da causa das reações transfusionais intragrupo não surgiu de forma inesperada e não foi fruto de produção de único indivíduo, mas passou por dificuldades e tentativas, em que houve a construção de conceitos, que foram desenvolvidos de modo gradual e lento, apresentando muitas mudanças e contando com a participação de vários indivíduos ao longo de vários anos.

De modo geral, autores de livros didáticos têm dificuldades de acesso às fontes primárias, pois estas se encontram na maioria das vezes em bibliotecas universitárias no Brasil e no exterior. Além disso, temos que considerar as barreiras da língua, pois dependendo do período, as fontes primárias estão em latim. Outro aspecto a ser ressaltado é a inviabilidade de aprofundar historicamente todos os conceitos apresentados nos livros didáticos.

Uma observação que demonstra a carência de fontes de consulta confiáveis para os autores de livros didáticos é que certos erros históricos e conceituais são coincidentes nas diversas coleções. Por exemplo, livros didáticos de física trazem um relato sobre o experimento da torre de Pisa realizado por Galileu. Fontes históricas apontam que este experimento nunca foi realizado. Outro exemplo é o discutido por este trabalho. Uma maneira de minimizar as distorções e equívocos históricos, seria uma colaboração entre historiadores da ciência e pesquisadores em ensino de ciência, para a produção e disponibilização de materiais de divulgação científica aos autores de livros didáticos e também aos professores. Para estes últimos, o material de apoio teria dois aspectos relevantes: alertá-los sobre as distorções históricas mais comuns e a preservação da autonomia, uma vez que poderão escolher os temas a serem aprofundados historicamente em sala de aula para discutir os aspectos da ciência apontados no primeiro parágrafo desta conclusão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, Elaine Sandra Nabuco de; CALUZI, João José; CALDEIRA, Ana Maria Andrade. Divulgação e cultura científica. Pp. 16-32, in: ARAÚJO, Elaine Sandra Nabuco de; CALUZI, João José; CALDEIRA, Ana Maria Andrade (orgs.). *Divulgação científica e ensino de ciências: estudos e experiências*. São Paulo: Escrituras, 2006.
- BROWN, Harcourt. Jean Denis and transfusion of blood: Paris, 1667-1668. *Isis* **39**: 15-29, 1948.
- DONOVAN, Arthur J. Richard Lower, M. D., physician and surgeon (1631-1691). *World Journal of Surgery* **28**: 938-945, 2004.
- GEWANDSZNAJER, Fernando. *Ciências nosso corpo*. 2. ed. São Paulo: Editora Ática, 2004.
- GUERRINI, Anita. The ethics of animal experimentation in seventeenth-century England. *Journal of the History of Ideas* **50** (3): 391-407, 1989.
- HUGHES-JONES, N. C.; GARDNER, Brigitte. Historical review. Red cell agglutination: the first description by Creite (1869) and further observations made by Landois (1875) and Landsteiner (1901). *British Journal of Haematology* **119**: 889-893, 2002.
- LANDSTEINER, Karl. Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wiener klinische Wochenschrift* **14**: 1132-1134, 1901. Foi utilizada a tradução: On agglutination phenomena of normal human blood. Pp. 27-31, in: BOYER, Samuel H. (ed.). *Papers on human*

- genetics*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1963.
- LANDSTEINER, Karl; WIENER, Alexander Solomon. On the presence of *M* agglutinogens in the blood of monkeys. *The Journal of Immunology* **33** (1): 19-25, 1937.
- . An agglutinable factor of human blood recognizable by immune sera for rhesus blood. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **43**: 223, 1940.
- LEVINE, Philip. Serological factors as possible causes in spontaneous abortions. *The Journal of Heredity* **34**: 71-80, 1943.
- LINHARES, Sérgio de Vasconcellos; GEWANDSZNAJER, Fernando. *Biologia*. 1. ed. São Paulo: Editora Ática, 2004 (a).
- . *Biologia hoje*. 11. ed. Volume 3. São Paulo: Editora Ática, 2004 (B).
- MARTINS, Lilian Al-Chueyr Pereira. A história da ciência e o ensino da biologia. *Ciência e Ensino* (5): 18-21, 1998.
- MALUF, Noble Suydam R. History of blood transfusion. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* **9**: 59-107, 1954.
- PAULINO, Wilson P. *Biologia*. 9. ed. São Paulo: Editora Ática, 2006.
- SCHWARZ, Hans Peter; DORNER, Friedrich. Historical review: Karl Landsteiner and his major contributions to hematology. *British Journal of Haematology* **121**: 556-565, 2003.
- SCOTT, Marion L. The complexities of the *Rb* system. *Vox Sanguinis* **87**: 58-62, 2004.
- UNGER, Lester J. The *Rb* factor. *The American Journal of Nursing* **45** (9): 688-690, 1945.
- WIENER, Alexander Solomon. Evolution of the human blood group factor. *The American Naturalist* **77** (770): 199-210, 1943.
- . History of the rhesus blood types. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* **7** (4): 369-383, 1952.
- . Karl Landsteiner, M. D. History of *Rb*-Hr blood group system. *New York State Journal of Medicine* **69** (22): 2915-2935, 1969.