

Doença Hemolítica Perinatal

Perinatal Hemolytic Disease

Enfermedad Hemolítica Perinatal

José Levy Silva dos Santos¹, Ana Paula Oliveira Pinto².

RESUMO

Objetivo: Analisar de que forma a Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) se desenvolve, com enfoque ao sistema RhD; mostrar as consequências da doença hemolítica perinatal, identificar as pacientes suscetíveis e discorrer sobre métodos de profilaxia, levando em consideração o problema de saúde pública em que se encontra. **Revisão bibliográfica:** A DHPN também chamada de aloimunização está relacionada aos sistemas ABO e Rh, levando a um processo de sensibilização e produção de anticorpos direcionados aos antígenos eritrocitários fetais, desenvolvendo um processo de hemólise e suas repercussões, que pode ser desde anemia até insuficiência cardíaca, hidropisia e, por fim, óbito fetal. A Aloimunização é resultado da síntese de anticorpos maternos contra antígenos presentes nos eritrócitos fetais, por alguma incompatibilidade sanguínea feto materna. **Considerações finais:** Apesar dos avanços no manejo e tratamento, o mais importante é a prevenção, a fim de se evitar riscos fetais próprios do tratamento, bem como os custos elevados relacionados ao acompanhamento desses casos, até mesmo os desfechos adversos.

Palavras-chave: Anemia, Doença hemolítica perimetral, Sistema Rh.

ABSTRACT

Objective: To analyze how Perinatal Hemolytic Disease (PNHD) develops, focusing on the RhD system; show the consequences of perinatal hemolytic disease, identify susceptible patients and discuss prophylaxis methods, taking into account the public health problem in which it is found. **Bibliographic review:** DHPN, also called alloimmunization, is related to the ABO and Rh systems, leading to a process of sensitization and production of antibodies directed to fetal erythrocyte antigens, developing a process of hemolysis and its repercussions, which can range from anemia to heart failure. dropsy and, finally, fetal death. Alloimmunization is the result of the synthesis of maternal antibodies against antigens present in fetal erythrocytes, due to some fetal-maternal blood incompatibility. **Final considerations:** Despite advances in management and treatment, the most important thing is prevention, in order to avoid fetal risks inherent to the treatment, as well as the high costs related to the follow-up of these cases, even adverse outcomes.

Keywords: Anemia, Perimeter hemolytic disease, Rh system.

RESUMEN

Objetivo: Analizar cómo se desarrolla la Enfermedad Hemolítica Perinatal (EPH), centrándose en el sistema RhD; mostrar las consecuencias de la enfermedad hemolítica perinatal, identificar pacientes susceptibles y discutir métodos de profilaxis, teniendo en cuenta el problema de salud pública en que se encuentra. **Revisión bibliográfica:** La DHPN, también llamada aloimmunización, se relaciona con los sistemas ABO y Rh, dando lugar a un proceso de sensibilización y producción de anticuerpos dirigidos a los antígenos eritrocitarios fetales, desarrollándose un proceso de hemólisis y sus repercusiones, que pueden ir desde la anemia hasta

¹ Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas, Manaus - AM.

el corazón. fracaso., hidropesía y, finalmente, muerte fetal. La aloimmunización es el resultado de la síntesis de anticuerpos maternos contra antígenos presentes en los eritrocitos fetales, debido a alguna incompatibilidad sanguínea materno-fetal. **Consideraciones finales:** A pesar de los avances en el manejo y tratamiento, lo más importante es la prevención, para evitar los riesgos fetales inherentes a la el tratamiento, así como los altos costos relacionados con el seguimiento de estos casos, incluso desenlaces adversos.

Palabras clave: Anemia, Enfermedad hemolítica perimetral, Sistema Rh.

INTRODUÇÃO

Fundamentalmente, o sangue humano inclui uma parte líquida em sua composição, chamada plasma, além de outra parte representada por glóbulos vermelhos (eritrócitos), glóbulos brancos (leucócitos) e coágulos sanguíneos (plaquetas). Quando ocorre um fenômeno chamado coagulação, a parte do fluido que se desprende do coágulo é chamada de soro (RODRIGUES RFC, et al., 2021).

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) é causada pela incompatibilidade sanguínea materno-fetal, ou melhor, pela incompatibilidade do fator Rh. Dessa forma, o organismo da mãe começa a produzir anticorpos contra os antígenos presentes nas hemácias fetais, mecanismo conhecido como aloimunidade hemácias. Aloimunização é a produção de anticorpos quando um indivíduo é exposto a um antígeno não próprio. (BAIOCHI E e NARDOZZA LM, 2009).

A DHPN continua a ser uma complicação grave da gravidez. Essa condição se deve à aloimunização materna contra antígenos eritrocitários fetais herdados do pai resultando em hemólise e anemia fetal (ZWIERSA C, et al., 2017). A anemia fetal é uma condição que ocorre no feto de uma mulher grávida complicada pela Aloimunização com infecção no útero ou com hemorragia fetal (ROTE NS e MCCANCE KL, 2014).

A DHPN ou neonatal, também conhecida como aloimune ou eritroblastose fetal, resulta da destruição de hemácias ou hemácias neonatais ou fetais ou hemácias (hemácias) pela imunoglobulina materno imunoglobulina G^E (IgG) (SILVA FILHO PSP, et al., 2022). Surge de uma condição causada pela imunidade materna aos antígenos das células vermelhas do sangue em que os glóbulos vermelhos do feto e do recém-nascido são desmantelados levar à hemólise e induzir anemia na gravidez (PEGORARO V, et al., 2020).

Isso ocorre devido à reação dos anticorpos maternos aos antígenos fetais e é chamado de isoimunização. Esses anticorpos são formados quando os glóbulos vermelhos fetais que expressam certos antígenos de glóbulos vermelhos que não são expressos no corpo da mãe atravessam a placenta e entram no sangue materno. Como resultado, ocorrem interações entre as hemácias fetais, levando à hemólise, liberação de bilirrubina e anemia (SIMÃO MCSA, et al., 2021).

A prevalência de DHPN continua em alta devido a erros na imunoprofilaxia e o diagnóstico errôneo de condições clínicas, eventos de hemorragia materno-fetal, falhas transfusionais e múltiplos eventos de sensibilização espontânea (SEIDL V, 2013).

No Brasil, por outro lado, a incidência do antígeno D é em média de 85% entre brancos, 90 a 95% entre pretos e cerca de 100% entre índios e pardos (MEDEIROS R, et al., 2011). A tipagem sanguínea Rh deve ser feita no início da gravidez pois a DHPN apresenta morbidade e mortalidade perinatal significantes (NARDOZZA MLM, et al., 2018). Notadamente, o pré-natal tardio e sua não adesão podem interferir nos métodos de prevenção e até mesmo afetar o diagnóstico da doença, dificultando o tratamento (SEIDL V, 2013).

Segundo Nardoza MLM (2018), a anemia leva a um aumento dos batimentos cardíacos para tentar compensar a falta de oxigênio, o que pode esgotar esse órgão e levar à eritropoiese extramedular ICC (fígado e baço), e pode levar ao desenvolvimento de hipertensão portal e hipoproteinemia devido à ocupação do

fígado pelas ilhotas de tecido hematopoiético. Conseqüentemente, a hidropisia fetal geralmente também se desenvolve extravasamento de líquido para o interstício com a formação de ascite. Líquido pleural e/ou pericárdico e edema subcutâneo seguida da morte do feto.

Diante dos antecedentes já discutidos, este trabalho teve como objetivo analisar como se desenvolve a DHPN, com foco no sistema RhD; mostrar as conseqüências da doença hemolítica perinatal, identificar pacientes suscetíveis e discutir métodos de profilaxia levando em consideração o problema de saúde pública em que se encontra.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aloimunização

Aloimunização foi o fenômeno que deu início à DHPN. A definição de imunidade aloimune neste caso é a presença de anticorpos para antígenos de grupos sanguíneos encontrados em hemácias fetais no sistema circulatório de gestantes (BRICCA P, et al., 2011). A imunidade aloimune é definida como a resposta imune do organismo a antígenos presentes em membros da mesma espécie. A formação de anticorpos pode ocorrer com tecidos transplantados, transfusões de sangue incompatíveis e hemorragia feto-materna (ROTE NS e MCCANCE KL, 2014).

Uma característica da aloimunização maternal e fetal é que as meninas grávidas produzem anticorpos irregulares quando sensibilizadas aos eritrócitos fetais. Esses eritrócitos circulam no sangue de Recém-Nascidos (RN) por sessenta a oitenta dias e bebês prematuros por 30-30 dias. Durante a gravidez ou logo após o parto, uma pequena quantidade de glóbulos vermelhos do bebê chega ao sangue da mãe e é reconhecida pelo sistema imunológico como antígenos não próprios do corpo. Esta é uma condição clínica que ocorre quando a gestante é Rh-negativa e seu feto é Rh-positivo (GIRELLO AL e KUHN TI, 2016).

Ocorre quando um indivíduo desenvolve anticorpos contra antígenos não próprios do organismo após certas condições (por exemplo: transfusão de sangue, gravidez, aborto espontâneo e hemorragia fetal-materna). Esses sangramentos estão associados à placentação súbita, aborto espontâneo (espontâneo ou induzido), gravidez ectópica, trauma abdominal ou técnicas invasivas como amniocentese e punção do cordão umbilical. Quando os anticorpos maternos da classe IgG são produzidos pelo próprio organismo, eles são chamados de anticorpos irregulares (ROSA LS, 2018).

A DHPN ocorre após a passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação maternal, onde os antígenos de superfície são diferentes dos antígenos maternos. Após a exposição inicial ao antígeno eritrocitário, o sistema imunológico materno produz anticorpos do tipo IgM, que não atravessam a placenta devido ao seu alto peso molecular. Mas quando ocorre o segundo contato desse antígeno, é gerada a produção em massa de anticorpos IgG de baixo peso molecular que tem a capacitância de atravessar a barreira placentária e se telegrafar aos glóbulos vermelhos fetais. Os eritrócitos contendo um número suficiente de moléculas de anticorpos são posteriormente desmantelados no sistema reticuloendotelial do feto ou neonato (SIMÃO MCSA, et al., 2021).

A exposição a esses antígenos causa uma resposta de anticorpos no corpo que é seguida pelo teste indireto de Coombs. Para aplicação desta técnica, é de extrema necessidade utilizar eritrócitos comerciais do grupo O com perfis antigênicos positivos, diversos e conhecidos. Após um teste positivo, é importante utilizar hemácias para identificar anticorpos específicos e titular para anti-D (WEBB J; DELANEY M, 2018).

Durante a gravidez a imunização alogênica é a principal causa de anemia fetal, resultando em doença hemolítica perinatal (PNHD). A doença é caracterizada pela destruição dos eritrócitos fetais por anticorpos IgG eritrocitários que atravessam a barreira placentária. Isso resulta em uma alta taxa de morbidade e mortalidade na gravidez (MOISE KJ, 2008). Os principais antígenos do sistema Rh são: D, c, C, e, E. O antígeno D provavelmente desencadear um mecanismo antigênico, e essa proteína só é mencionada na superfície das hemácias quando o paciente é classificado como Rh positivo ou negativo (HADLEY AG e TURNER C, 2002).

A doença se desenvolve quando a mulher transmite esses anticorpos que atuam nas hemácias fetais, mas já são sensibilizados após a primeira gravidez pela movimentação das hemácias do corpo da gestante para a circulação maternal e crianças sanguíneas ou Rh-positivas (BAIOCHI E e NARDOZZA MLM, 2009).

O organismo da gestante passa a reconhecer o feto como um “invasor”, ataca as hemácias fetais, desencadeando um processo de hemólise, que leva à anemia grave na mãe e, dependendo da sensibilidade maternal, morte ou icterícia no recém-nascido (LOPES VRS, 2013).

O fato crucial para o desenvolvimento de HPLD é que o antígeno eritrocitário (o principal antígeno discutido neste protocolo é o antígeno D) está ausente no organismo da mãe. Para que a aloimunização ocorra, é necessário o contato com sangue fetal de uma gestação anterior (resposta imune efetiva se desenvolverá lentamente, o que terá implicações clínicas em fetos de gestações subsequentes com incompatibilidade Rh), transfusões de sangue e até mesmo compartilhamento de seringas injetáveis de medicamentos (NARDOZZA MLM, 2018).

Perigo de nascimento aloimunização é diretamente proporcional ao aumento da quantidade de sangue que entra no corpo da mãe. O teste de Kleihauer mostra a presença de glóbulos vermelhos fetais no sangue da mãe que já pode estar na circulação maternal a partir de oito semanas, mas este teste não confirma a imunização maternal (SOUSA S, et al., 2013).

O mesmo autor acima supracitado afirma que a Kernicterus pode resultar de plaqueamento indireto de bilirrubina nos gânglios da base isso pode levar a déficits intelectuais graves. Mas isso ocorre após o nascimento, pois a bilirrubina é metabolizada pelos hepatócitos maternos (SOUSA S, et al., 2013).

Alguns tratamentos que são considerados importantes não são realizados atualmente antes da concepção. Por exemplo, o risco de desenvolver aloimunidade materno-infantil é determinado pela exigência indireta de Coombs quando o risco é confirmado. Conseqüentemente, gestantes com doença de Coombs indireta positiva devem ser encaminhadas para exames pré-natais de alto risco para confirmar a intensidade da hemólise fetal. De acordo com o Ministério da saúde se o teste for negativo, deve ser repetido a cada quatro semanas a partir da vigésima quarta semana de gestação (MINISTERIO DA SAÚDE 2016).

O pré-natal é de suma importância, pois não envolve apenas a imunoprofilaxia (XIE X, et al., 2020), mas também monitorar os casos de alto risco com exames laboratoriais baseados em eco-Doppler que medem o pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média para avaliar o grau de anemia fetal. A anemia fetal grave pode ser tratada com transfusão de sangue intrauterina (TIU) para prevenir ou cicatrizar a urina fetal. Esses procedimentos resultam na redução drástica na incidência da gravidade da doença (REE I, et al., 2017).

Outros grupos sanguíneos que permitem a ocorrência de eritroblastose fetal incluem os sistemas antigênicos Kell, Duffy, Kidd, MNS, Luteran, Diego, Xg e P, bem como outros antígenos. Esse tipo de sensibilização para produção irregular de anticorpos pode ser causado por enganos transfusionais, infecções bacterianas, embora muito raras, são capazes de causar incompatibilidade grave ou morte intrauterina (JULIÃO AVB, et al., 2020).

Anamnese

Segundo dados sobre o tratamento da isoimunização na gravidez em meados da década de 1990, a anamnese obstétrica é de extrema importância, principalmente a presença de icterícia neonatal ou transfusão, transfusão intrauterina ou hidropisia fetal (MANAGEMENT OF ISOIMMUNIZATION IN PREGNANCY, 1992).

A tolerância imunológica maternal é uma condição necessária para a manutenção da gravidez. Fornece proteção contra a resposta aloimune maternal ao antígeno paterno presente no feto é aqui que está principalmente envolvido no controle da tolerância placentária (KUMPEL BM e MANOUSSAKA MS, 2011).

Determinação do grupo sanguíneo materno: se o resultado for RhD negativo, segue-se o grupo sanguíneo do parceiro e no caso de RhD positivo, deve-se realizar a genotipagem do pai. A tipagem do parceiro pode

não ser necessária para tipagem maternal Rh-positiva. No caso de desconhecimento paterno, técnicas de PCR podem ser utilizadas para realizar pesquisas no plasma materno, que podem identificar as sequências de ADN fetal livre e assim determinar o RhD fetal. Esses exames citados acima são considerados exames não invasivos, portanto, a cordocentese para esse fim pode ser evitada, economizando o feto de um procedimento invasivo (BICLEY LB, 2018).

Coombs indireto: Detecta a presença de anticorpos IgG no corpo da mãe (IgM não é confirmado por teste), ou seja, características do efeito materno. Atua como um marcador de risco de doença e não de gravidade. E isso deve ser feito pelo menos na primeira consulta de pré-natal e na vigésima oitava semana de gestação. Segundo Bicley LB (2018), se negativo, é considerado de risco e requer prevenção pré-natal e pós-parto. Se positivo, diluições superiores a 1:16 têm consequências clínicas relevantes, valores abaixo destes raramente levam a anemia moderada ou grave. As meninas grávidas já têm histórico de aloimunidade, portanto, um teste indireto de Coombs não é necessário.

Avaliação da anemia fetal

Espectrofotometria do líquido amniótico: quantifica os níveis de bilirrubina no líquido amniótico, que são proporcionais à hemólise. Os valores encontrados são retificados para a idade gestacional em escalas como Liley e Queenan. Atualmente está em desuso devido à dopplervelocimetria, que tem se mostrado um método melhor e não invasivo (CABRAL ACV, et al., 1998).

Ultrassonografia: apenas verifica se há alterações no período ulterior; não é muito importante na previsão de anemia fetal. Seu objetivo é identificar sinais que possam indicar danificação fetal a caminho da ascite: aumento da ecogenicidade da placenta, derrame pericárdico / pleural, polidrâmnio, ascite de derrame pleural. Importante para amniocentese e Cordocentese (CABRAL ACV, 2002).

Cardiotocografia: usada para avaliar o bem-estar fetal, não a anemia fetal. No caso polar, tem uma forma senoidal. Dopplervelocimetria: Determinar a velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média (PVS-MCA) usando a Dopplervelocimetria é o método mais eficaz, não invasivo e mais fácil de repetir. A hipercinesia cardíaca cria maior velocidade da coluna sanguínea, os valores de PVS-ACM estão acima do esperado para a idade gestacional em fetos anêmicos. Embora vários vasos tenham sido estudados, concluiu-se que o melhor vaso é a artéria cerebral média. Assim, valores de PVS-MCA superiores a 1,5 MoM (múltiplos da mediana) são sugestivos de anemia fetal (CABRAL ACV, 2002).

Conduta obstétrica

A propedêutica para pacientes sensibilizadas com MICROCHIP maior que 1:16 ou história de gravidez anterior afetada é por velocimetria PVS-ACM Doppler, com valores de PVS-ACM maiores que 1,5 vezes a média correspondente à anemia moderada a grave, com 100 % sensibilidade. Naquelas com idade gestacional superior a trinta e quatro semanas, o parto deve ser imediato; a presença de valores inferiores a 1,5 múltiplos da média sugere a ausência de danos fetais graves, a gravidez pode ser levada a vocábulo indivíduos imaturos com dopplervelocimetria anormal devem ser submetidos à cordocentese e subsequente terapia intrauterina, se necessário (BICLEY LB, 2018).

Portanto, a anemia pode ser definida como dois desvios padrão do hematócrito médio para a idade gestacional, ou hematócrito menor que 30 %, e a transfusão intrauterina deve ser realizada devido ao risco de ICC. Após um curso de esteróides visando a maturação dos pulmões fetais, espera-se atingir 35 semanas de gestação. A análise PVS-ACM perde seu valor após a transfusão intrauterina e deve ser idealmente avaliada por cordocentese (CABRAL ACV, 2002).

Transfusão intrauterina (TIU)

Guiado por USG e por um operador experiente, gerido através da veia umbilical por cordocentese, o IUT pode ser realizado entre dezoito e vinte semanas, mas até trinta e quatro semanas de gravidez. O sangue utilizado foi preparado com irradiação tipo O negativo, com valor estimado de hematócrito de aproximadamente 75 %, infundido na velocidade de 5-10 ml / kg / minuto, com duração média de quarenta a

sessenta minutos. Normalmente, o volume total de transfusão é de 20-120 ml, calculado a partir do hematócrito fetal, hematócrito do doador e volume de sangue da placenta fetal, de modo que o hematócrito final é de aproximadamente 60 % (BAIOCHI E e NARDOZZA LMM, 2009).

Se houver qualquer suspeita de anemia fetal, a cordocentese é diagnosticada. É mostrado usando uma bolsa de sangue preparada para uma transfusão intrauterina. Atualmente, a técnica endovascular direta, guiada por ultrassonografia, é utilizada, pois permite maior infusão de volume sanguíneo, menor tempo operatório e melhor resultado perinatal em fetos hidroptericos (MOISE KJ e ARGOTI PS, 2012).

Linderburg IT, et al. (2014) e Garabedian C, et al. (2014) considerar a transfusão intrauterina uma técnica segura, com sobrevida global superior a 80 % e taxa de falha de 3,5 %. As principais complicações agudas assistidas foram sofrimento fetal (por lesão do cordão umbilical e/ou sangramento excessivo), sobrecarga de volume, ruptura de membrana pré-termo (PRMO) e parto prematuro. A taxa de perda fetal neste estudo apresentou uma variação de 0,9 a 4,9 % e foi relacionada à hidrose fetal, idade gestacional precoce, experiência do operador, punção de cordão umbilical livre e gravidade da anemia.

O parto

Para fetos tratados com transfusão intrauterina, o parto deve ocorrer entre 34 e 38 semanas. Em fetos de mães RhD-negativas aloimunizadas, mas não transfundidas, pode-se realizar o coombe negativo indireto (ou enquete irregular de anticorpos – PAINHO), identificando os casos em cada caso. O método de parto é a obstetria (ZUGAIB M, 2020).

O sistema KELL

O sistema de grupo sanguíneo Kyle foi descoberto em meados de 1946 e recebeu o seu nome. Kelleher, paciente nos quais anticorpos anti-Kell induzem doença hemolítica em recém-nascidos (glóbulos vermelhos infantis expressam o antígeno K que se liga ao anti-K no soro materno (DEAN L, 2005).

O antígeno Kell é o segundo maior antígeno capaz de produzir aloimunidade, e embora não corresponda ao maior percentual da referida aloimunidade, o mesmo tem um papel importante na medida em que é capaz de causar a desolação das hemácias causando todos os sintomas atribuídos, exceto além do óbito, aumento da bilirrubina e anemia (MIGUEL CC, et al., 2017).

Além disso, de acordo com Miguel CC, et al. (2017), o sistema Kell é de grande importância do ponto de vista transfusional, pois os anticorpos anti-Kell são frequentemente identificados como resultado de aloimunização transfusional ou gravidez. Em geral, os aloanticorpos anti-Kell da classe IgG promovem uma veloz depuração extravascular de glóbulos vermelhos suscetíveis.

Com isso pode-se concluir que a DHPN é uma doença hemolítica de extrema e alta complexibilidade, onde acarreta uma incompatibilidade pelo fator Rh (D) materno-fetal a causa mais comum, podendo ocasionar morte do bebê durante a gravidez ou após o parto, além de lesões no sistema nervoso, como paralisia, surdez, entre outras (SILVA FILHO PSP, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes RhD-negativos que dão à luz recém-nascido RhD-positivo ou que, de alguma forma, são expostas a hemácias RhD-positivas, têm risco de desenvolver anticorpos anti-D. Os fetos/neonatos RhD-positivos dessas mães correm o risco de desenvolver Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), que pode estar associada a morbidade ou mortalidade severas. A implementação de programas para profilaxia utilizando imunoglobulina anti-D, antenatal e pós-natal, pode levar a uma redução significativa na frequência de aloimunização e complicações fetais/neonatais associadas. No entanto, a aloimunização com sequelas graves nos recém-nascidos acometidos ainda ocorre, particularmente em alguns países com recursos limitados onde a imunoglobulina anti-D não está amplamente disponível. Quando há monitoramento, intervenção e recursos apropriados, a DHPN pode ser tratada com sucesso na maioria dos casos. Sendo assim, nas grávidas sensibilizadas por antígenos eritrocitários e aquelas sensibilizadas não pelo fator Rh, mas que podem apresentar melhores resultados perinatais, e sempre deve-se levar em consideração a individualização dos casos, uma vez que o comportamento biológico dos diferentes antígenos são diversos.

REFERÊNCIAS

1. BAIOSCHI E, NARDOZZA LMM. Aloimunização. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2009; 31(6): 311-319.
2. BICLEY LB. *Propedêutica Médica*. 12ª edição. Guanabara Koogan: São Paulo, 2018.
3. BRICCA P, et al. Management of feto-maternal red cell alloimmunizations. *Transfus Clin Biol.*, 2011; 18(2): 269-76.
4. CABRAL ACV, et al. Isoimunização materna e doença hemolítica perinatal. *Realidade e perspectivas*. *J Bras Ginecol* 1998; 108: 181-5.
5. CABRAL ACV. Isoimunização materna. In: Cabral ACV, editor. *Obstetrícia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002; 203-9.
6. DEAN L. Blood group antigens are surface markers on the red blood cell membrane. 2005.
7. GARABEDIAN C, et al. Is intrauterine exchange transfusion a safe procedure for management of fetal anaemia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014; 179: 83-7.
8. GIRELLO AL, KUHN TI. Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária. In: *Pesquisa e identificação de anticorpos irregulares*. Senac São Paulo, 2016; 69-81.
9. HADLEY AG, TURNER C. Pathophysiology of the alloimmune cytopenia. In: HADLEY A e SOOTHILL P. *Alloimmune Disorders of Pregnancy: Anaemia, Thrombocytopenia and Neutropenia in the Fetus and Newborn*. 1. First ed ed. United States: Cambridge University Press, 2002; 279.
10. JULIÃO AVB, et al. Prevalência e fatores associados aos anticorpos irregulares em gestantes RHD positivas no agreste de Pernambuco. 2020.
11. KUMPEL BM, MANOUSSAKA MS. Placental immunology and maternal alloimmune responses. *Vox Sanguinis*. 2011; 102: 2–12.
12. LINDENBURG IT, et al. Intrauterine Blood Transfusion: Current Indications and Associated Risks. *Fetal Diagn Ther*, 2014.
13. LOPES VRS. *Doença hemolítica: A atuação do enfermeiro enquanto cuidador e orientador*. Fórum Científico FEMA, Assis, SP, Brasil, 2013.
14. MANAGEMENT OF ISOIMMUNIZATION IN PREGNANCY. ACOG Technical Bulletin number 148 – October 1990. *Int J Gynaecol Obstet*, 1992; 37(1): 57-62.
15. MEDEIROS R, et al. Utilização da vacina rogan durante o pré-natal em mulheres rh negativo: conhecimento dos profissionais da saúde. *Revista de enfermagem UFPE on line*, 2011.
16. MIGUEL CC, et al. Antígeno Kell na doença hemolítica do recém-nascido *Revista Saúde Multidisciplinar - FAMA Mineiros/GO*, 2017; IV: 20-36.
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Como proceder na UBS com uma gestante que relata ser Rh negativo apenas na sua 5ª gestação? 2016.
18. MOISE KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2008; 112(1): 164-76.
19. MOISE KJ, ARGOTI PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2012; 120(5): 1132-9.
20. NARDOZZA MLM. *Doença hemolítica perinatal*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, 36/ Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal).
21. 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*, 2020, 15(7): e0235807.
22. REE IM, et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert review of hematology*, 2017; 10(7): 607-61.
23. RODRIGUES RFC, et al. Caracterização das classes fenotípicas dos sistemas sanguíneos abo/rh dos acadêmicos da universidade federal de rondonópolis para incentivar à doação sanguínea. *Biodiversidade*, 2021; 20: 4.
24. ROTE NS, MCCANCE KL. Alterations in Immunity and Inflammation. In: McCance KL, Huether SE, editors. *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 1. 7 ed ed. St Louis, Missouri: Elsevier Health Science, 2014; 1840
25. ROSA LS. *Teste de antiglobulina humana indireto em gestantes aloimunizadas: uma revisão sistemática*. Trabalho Conclusão do Curso. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis-SC, Brasil, 2018.
26. SEIDL V. *Doença hemolítica perinatal: fatores de risco e abordagem terapêutica*. Rio de Janeiro.. Tese de doutorado em saúde da mulher e da criança. Instituto da saúde da mulher, criança e adolescente Fernandes figueira. Rio de janeiro, 2013; 60p.
27. SILVA FILHO PSP, et al. Doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal): do diagnóstico ao tratamento. *Research, Society and Development*, 2022; 11(4): e2591142737.
28. SIMÃO MCSA, et al. Prognóstico de Eritroblastose Fetal em Crianças Prematuras. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(2): 4602-4618.
29. SOUSA S, et al. Intrauterine transfusion: technical aspects of fetal transfusion *Transfusão intra-uterina: aspectos técnicos da transfusão fetal*. *Acta Obstet Ginecol Port.*, 2013; 7(3): 190-198.
30. WEBB J, DELANEY M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. *Transfusion Medicine Reviews*, 2018; 32(4): 213-219.
31. 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*, 2020; 15(3): e0230073.
32. ZUGAIB M. *Obstetrícia*, 4. ed, - Barueri. Manole, 2020.
33. ZWIERSA C, et al. Transfusão intrauterina e opções de tratamento não invasivo para doença hemolítica do feto e do recém-nascido – revisão sobre o manejo atual e o resultado, 2017; 10: 337–344.