

**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA
CURSO DE BIOMEDICINA**

JULIANA SILVEIRA GUIMARÃES CRUZ

LARISSA FURTADO SILVA DIAS

MICHELE FORTUNATO LIMA

ALOIMUNIZAÇÃO MATERNO-FETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Belo Horizonte

2021

JULIANA SILVEIRA GUIMARÃES CRUZ

LARISSA FURTADO SILVA DIAS

MICHELE FORTUNATO LIMA

ALOIMUNIZAÇÃO MATERNO-FETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UNA como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Alessandra Hermógenes Gomes Tobias

Belo Horizonte

2021

AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho gostariam de dar os agradecimentos a: Deus, que nos providenciou persistência, dedicação, coragem, concentração e alegria;

Aos professores orientadores, que nos ofereceram foco, conhecimentos, ensinamentos e experiências e deram feedbacks que nos ajudaram a desenvolver este trabalho e preparar para sermos excelentes profissionais;

Aos nossos familiares, que se dispuseram a nos apoiar em nossa trajetória do curso para que nunca desistíssemos de realizar o nosso sonho de possuir ensino superior;

E a todos os pesquisadores que forneceram dados de estudos relacionados à aloimunização.

A todos, muito obrigada por nos agregarem com tanto senso crítico sobre a realidade dos serviços de saúde e altruísmo para com o bem-estar e a segurança dos pacientes.

RESUMO

Introdução: A aloimunização é a produção de anticorpos contra antígenos considerados como não-próprios pelo organismo. Na gestação, a mulher pode possuir anticorpos que promovem a destruição de eritrócitos fetais e, conseqüentemente, em complicações como anemia hemolítica, hipóxia e hidropisia fetal, conhecidas como Doença Hemolítica Perinatal. Para evitar este quadro clínico, é imprescindível que, desde o pré-natal, a mãe realize o teste de Coombs Indireto para a detecção de anticorpos irregulares e faça o uso de imunoglobulina anti-D.

Objetivo: Caracterizar a aloimunização na gestação em relação a sua etiologia, fisiopatologia, tratamento e diagnóstico. **Metodologia:** Pesquisa do tipo exploratória baseada na revisão bibliográfica encontrada em revistas, teses e livros. **Resultados:** Os resultados mostraram que a Doença Hemolítica Perinatal é a principal causa de mortalidade neonatal. Os principais anticorpos presentes nesta condição médica são: anti-Rh (D), anti-Rh (C), anti-Rh (c), anti-Rh (E), anti-Rh (e). A aloimunização ocorre com maior incidência em indivíduos com doenças crônicas, gestantes, parturientes, múltiparas, em casos de gravidez ectópica e traumatismo abdominal, politransfundidos, prematuros, caucasianos, com idade avançada e do sexo feminino. O principal meio de diagnóstico é o teste de Coombs indireto, na qual pode ser mais eficaz se associada com a técnica enzimática. **Conclusão:** O uso do hemoderivado anti-D é a maneira mais eficiente e aderida nos serviços de saúde para a profilaxia desta condição clínica. Desta forma, faz-se fundamental o acompanhamento de gestantes aloimunizadas pelos exames de Dopplervelocimetria e a realização do Coombs indireto. É necessário realizar a capacitação dos profissionais de saúde em relação ao manuseio da imunoglobulina anti-D, como a sua forma de administração, dosagem e armazenamento. Além disso, é preciso que haja uma maior disseminação sobre a importância de seu uso, desde o pré-natal, para que ocorra a diminuição de casos de morbidade e mortalidade.

Palavras-chave: Aloimunização; Gestação; Eritrócitos; Anticorpos; Doença Hemolítica Perinatal.

ABSTRACT

Introduction: Alloimmunization is the production of antibodies against antigens considered to be non-self by the body. During pregnancy, a woman may have antibodies that promote the destruction of fetal erythrocytes and, consequently, complications such as anemia, hypoxia and fetal hydrops, known as Perinatal Hemolytic Disease. To avoid this clinical picture, it is essential that, from the prenatal period, the mother undergoes the Indirect Coombs test to detect irregular antibodies and use anti-D immunoglobulin. **Objective:** To characterize alloimmunization in pregnancy in relation to its etiology, pathophysiology, treatment and diagnosis. **Methodology:** Exploratory research based on literature review found in journals, theses and books. **Results:** The results showed that Hemolytic Disease of the Newborn is the main cause of neonatal mortality. The main antibodies present in this medical condition are: anti-Rh (D), anti-Rh (C), anti-Rh (c), anti-Rh (E), anti-Rh (e). Alloimmunization occurs with a higher incidence in individuals with chronic diseases, pregnant women, parturients, multiparas, in cases of ectopic pregnancy and abdominal trauma, multiple transfused, premature, Caucasian, elderly and female. The main means of diagnosis is the indirect Coombs, which can be more effective if associated with the enzymatic technique. **Conclusion:** The use of anti-D blood products is the most efficient and adherent way in health services for the prophylaxis of this clinical condition. Therefore, it is essential to follow up pregnant women with alloimmunization by Doppler velocimetry and indirect Coombs. It is necessary to train health professionals in relation to the handling of anti-D immunoglobulin (such as its form of administration, dosage and storage). In addition, there needs to be a greater dissemination of the importance of its use, from prenatal care, so that there is a reduction in cases of morbidity and mortality.

Keywords: Alloimmunization; Gestation; Erythrocytes; Antibodies; Perinatal Hemolytic Disease.

SUMÁRIO

1INTRODUÇÃO	7
1.1 Objetivo geral	8
1.2 Objetivos específicos	8
2METODOLOGIA	9
3REFERENCIAL TEÓRICO	10
3.1 Conceito e etiologia da aloimunização	10
3.2 Fisiopatologia da aloimunização	10
3.3 Prevenção da aloimunização	11
3.4 Diagnóstico da aloimunização.....	14
3.5.1 Classificação Sanguínea ABO e Rh	15
3.5.2 Teste de Coombs Indireto	16
3.5.3 Teste de Coombs Direto	18
3.5.4 Teste de Roseta	18
3.5.5 Teste de Kleihauer-Betke	19
3.5.6 Dopplervelocimetria	20
3.5 Tratamento da aloimunização	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
6 REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

Aloimunização materno-fetal se caracteriza por produção de anticorpos irregulares pela gestante ao ser sensibilizado pelos eritrócitos fetais, os quais circulam pela corrente sanguínea do Recém-Nascido (RN) por um período de 60 a 80 dias e, de prematuros, por 30 a 60 dias. Durante a gestação ou logo após o parto, uma pequena quantidade de hemácias do bebê atinge a corrente sanguínea materna e é reconhecida como antígenos não-próprios do organismo pelo sistema imune. É uma condição clínica que ocorre quando a gestante possui Rh negativo e o feto, Rh positivo (GIRELLO; KUHN, 2016).

A exposição a esses antígenos produz uma resposta de anticorpos pelo organismo, os quais são rastreados através do teste de Coombs indireto. Para a realização desta técnica, é necessário o uso de hemácias comerciais do grupo O com perfil antigênico positivo, variado e conhecido. Após a positividade do exame, é de fundamental importância a identificação específica do anticorpo usando o painel de hemácias e em caso de anti-D, realizar titulação (WEBB; DELANEY, 2018).

Há uma grande variedade gênica envolvida nas sínteses proteicas presentes nas membranas eritrocitárias. Os genes formam inúmeras combinações de antígenos na célula e, conseqüentemente, vários sistemas eritrocitários. Dentre eles existem os sistemas ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Diego e MNS. Na aloimunização materno-fetal os sistemas Rh são mais comuns, imunogênicos e que causam hemólise em neonatos. Eles são compostos por: anti-Rh (D), anti-Rh (C), anti-Rh (c), anti-Rh (E), anti-Rh (e) e sistema Kell (GIRELLO; KUHN, 2016).

Uma das conseqüências da aloimunização materno-fetal é a Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN), na qual os anticorpos produzidos pela mãe atravessam a barreira placentária e se ligam aos eritrócitos fetais causando hemólise (destruição dos eritrócitos) ou diminuindo a produção medular. Com a hemólise, a medula óssea envia para corrente sanguínea eritrócitos imaturos, o eritroblasto, causando complicações. Em casos mais graves, pode ocorrer a hidropisia fetal, ou seja, o acúmulo de líquido em diversas partes do corpo. Pode ocorrer a perda da função hepática e diminuição na produção de albumina causando desequilíbrio osmótico, anemia hemolítica e falência cardíaca e, em casos graves,

morte intraútero. Um dos tratamentos indicados é a transfusão intraútero para evitar morte ou sequelas (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

No RN há um aumento da bilirrubina causada pela hemólise dos eritrócitos. Por estar em grande quantidade, o fígado imaturo não é capaz de conjugar, o que pode fazer com que o excesso ultrapasse a barreira hematoencefálica e se acumule no Sistema Nervoso Central (SNC), causando lesões irreversíveis, resultando no Kernicterus. Além do aumento da bilirrubina, também se observa Coombs direto positivo indicando que as hemácias do bebê estão marcadas por anticorpos maternos. Um dos tratamentos indicados é exsanguineotransfusão e fototerapia (GIRELLO; KUHN, 2016).

Desta forma, este artigo visa esclarecer a seguinte questão norteadora: qual o perfil dos casos de aloimunização materno-fetal no mundo? Verifica-se a importância deste artigo para o estudo da profilaxia, diagnóstico, tratamento e acompanhamento de gestantes aloimunizadas, possibilitando a redução da morbidade e mortalidade perinatal por incompatibilidade do sistema sanguíneo e aperfeiçoando a qualidade da assistência de saúde à gestante.

1.1 Objetivo geral

Fazer a caracterização da aloimunização em gestantes e dos fatores que levam a sua ocorrência.

1.2 Objetivos específicos

- Verificar as etiologias e fisiopatologias de aloimunização materna;
- Expor a prevalência de aloimunização na gestação;
- Descrever sobre a profilaxia de aloimunização materna;
- Analisar os diagnósticos laboratoriais e clínicos de aloimunização materno-fetal;
- Relatar os meios de tratamento de aloimunização gestacional.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, ou seja, foi construído a partir de um material já desenvolvido, como revistas, artigos científicos, teses e livros publicados no período de 2003 a 2021 e nos idiomas português e inglês (GIL, 2002). A construção deste trabalho ocorreu entre os meses de agosto a novembro de 2021. As pesquisas foram realizadas nas seguintes bases de dados *online*: SciELO, MEDLINE, LILACS e PUBMED. O trabalho foi baseado na seguinte questão norteadora: qual o perfil dos casos de aloimunização materno-fetal no mundo?

Os descritores utilizados na busca foram: Aloimunização (*Alloimmunization*); Gestação (*Gestation*); Eritrócitos (*Erythrocytes*); Anticorpos (*Antibodies*); Doença Hemolítica Perinatal (*Perinatal HemolyticDisease*). Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem a aloimunização contra antígenos eritrocitários em gestantes e estivessem escritos em português e inglês. Em relação aos critérios de exclusão, foram rejeitados artigos duplicados, referentes à imunização de crianças, homens e mulheres que não estão em período fértil.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Conceito e etiologia da aloimunização

Aloimunização é a formação de anticorpos contra um antígeno devido a uma exposição do indivíduo a antígenos eritrocitários, não próprios, que pode ocorrer por excesso de transfusão em pacientes com doenças crônicas (como hepatopatias, doenças hematológicas e doenças renais), gestação e puerpério (nas quais são condições que podem ocorrer descolamento placentário e hemorragia uterina ocasionando no contato da mãe com os eritrócitos do feto) (BORDIN, 2007).

No caso da gestação, a mãe é sensibilizada pelos antígenos herdados geneticamente do pai, presentes nas hemácias fetais, o que a faz produzir anticorpos como resposta do sistema imune. Estes, na segunda gestação, são capazes de ultrapassar a barreira placentária e causar hemólise dos eritrócitos do feto, ocasionando na DHPN (AZEVEDO, 2020).

Em casos de transfusão, a aloimunização pode ocorrer pelo recebimento de concentrado de hemácias com incompatibilidade transfusional. Pacientes com tempo de internação prolongado que, em algum momento, são transfundidos, com doenças crônicas ou pacientes cirúrgicos têm maior risco de desenvolver aloimunização. Em casos especiais em que o paciente precisa de transfusão frequente é possível realizar uma fenotipagem eritrocitária do receptor e utilizar hemácias com fenótipo compatível para evitar esta condição médica (AZEVEDO, 2020)

O sistema Rhesus (RH) é um dos mais variados em relação à presença de antígenos e imunogênicos de todos os sistemas de grupos sanguíneos. Atualmente, são compostos por mais de 54 antígenos, sendo que os cinco principais são: D, C, c, E, e. O grupo sanguíneo ABO pode estar associado, em casos raros, como causa de hemólise em recém-nascido por incompatibilidade e mães com alto título de anti-A ou anti-B (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

3.2 Fisiopatologia da aloimunização

A Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHPN) é caracterizada pelos sinais e sintomas de anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia, icterícia, hidropisia fetal e óbito. A aloimunização Rh-D é o principal fator para o desenvolvimento desta doença, na qual corresponde a condição de maior mortalidade fetal. Os principais

fatores de risco para a aloimunização são prematuridade, aborto, gravidez ectópica e traumatismo abdominal, as quais aumentam o grau de inflamação e estimulam a produção de aloanticorpos (ATAÍDE, 2016).

Os anticorpos maternos promovem a hemólise, resultando no catabolismo da hemoglobina e na alta produção de bilirrubina indireta (na qual é responsável pela icterícia), o que incapacita a conjugação eficaz do fígado da gestante. O excesso desta substância no SNC do bebê gera um quadro clínico chamado de *Kernicterus*, caracterizado por lentidão dos movimentos, choro frequente e deficiência intelectual. Ademais, com a destruição dos eritrócitos, há a diminuição da dosagem de hemoglobina no organismo e estabelece-se a anemia hemolítica (ESAN, 2016).

A bilirrubina é um pigmento de coloração amarela que é produzido pela bile. É o produto derivado da degradação do grupo heme presente na hemoglobina. Sua principal função é o transporte de albumina pelo organismo. A parcela de bilirrubina que permanece ligada a albumina é denominada de “bilirrubina indireta”, a qual é apolar e hidrofílica. A bilirrubina que não está ligada a albumina, conhecida por “bilirrubina direta”, é conjugada com ácido glicurônico, tornando-se um composto hidrossolúvel e polar. Ela é reabsorvida pelos rins e excretada na urina e fezes. A hiperbilirrubinemia ocorre quando há a produção excessiva de bilirrubina e é um indicativo de anemia hemolítica ou doença hepática (MARTELLI, 2010).

A anemia fetal estimula o sistema hematopoiético do feto a produzir hemácias imaturas. Como consequência há uma obstrução do retorno venoso e linfático. Com a falta de distribuição de oxigênio e nutrientes, gera-se hipóxia tecidual e insuficiência cardíaca. A DHPN pode ser associada a presença de esferócitos e equinócitos; diminuição de CHCM (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média); trombocitopenia (produzida pela supressão na formação de plaquetas devido a eritropoiese); elevação de RDW (*RedCellDistributionWidth* ou Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos; neutropenia (estimulada pela eritropoiese) e hipoglicemia (resultada pela hiperplasia das ilhotas de Langerhans) (ESAN, 2016).

3.3 Prevenção da aloimunização

A imunoglobulina anti-D é um hemoderivado, ou seja, obtido pelo plasma humano, que possui títulos elevados de anticorpos para antígenos Rh acoplados em

eritrócitos. Geralmente, os doadores de sangue são homens e mulheres pós-menopausa imunizados. A imunoglobulina anti-D é capaz de atravessar a placenta e se ligar nas hemácias para prevenir a ocorrência de complicações fetais. Este hemoderivado é composto de gama globulina, glicina e conservante. Está presente na lista de medicamentos essenciais em ambiente hospitalar. Seu armazenamento ocorre entre 2°C e 8°C (ATAÍDE, 2016).

No Brasil, a titulação de anticorpos é feita em todas as gestantes. Entretanto, apenas as com Rh-D negativas recebem a administração da imunoglobulina anti-D por terem um risco maior para o desenvolvimento de agravos administrada por via intramuscular nas dosagens de 250 µg, 300 µg e 330 µg (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009). Os principais efeitos colaterais deste hemoderivado são cefaleia, urticária e prurido, os quais podem ser tratados com anti-histamínicos (PEREIRA, 2012). O Quadro 1 apresenta as condições estabelecidas pelo Manual Técnico para Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde para a administração do hemoderivado (ATAÍDE, 2016).

Quadro 1 - Condições para o uso da imunoglobulina anti-D no Brasil

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Após procedimentos invasivos: amniocentese, cordocentese, biópsia de vilos coriônicas; - Após aborto, gravidez ectópica ou mola hidatiforme; - Após o parto de mãe com Coombs indireto negativo e recém-nascidos Rh positivo; - Entre a 28ª e a 34ª semana de gestação de todas as mulheres com Coombs indireto negativo e com parceiros Rh positivos; - Após sangramentos obstétricos. |
|---|

Fonte: ATAÍDE, 2016. Adaptado.

Em relação a mulheres que desejam engravidar e gestantes, procede-se com a avaliação dos anticorpos. Em contrapartida, no prazo de uma semana pós-parto, em até 72 horas, analisa-se o cordão umbilical do RN para a pesquisa do fator Rh-D. Após a 28ª semana da gestação, há baixa concentração de títulos de anticorpos, não apresentando a eficácia desejável. Nos casos positivos há a administração de 300 µg de imunoglobulina anti-D nas puérperas para a redução das taxas de sensibilização, entre 12 e 16%, nas próximas gestações. O Quadro 2 apresenta as dosagens correspondentes às condições obstétricas no Brasil e nos Estados Unidos (FUNG, et al., 2003).

Quadro 2 - Dosagem da imunoglobulina anti-D no Brasil e nos Estados Unidos

Indicações obstétricas para anti-D	Padrão americano	Padrãobritânico
Interrupção da gravidez até 12 ^a semana	50 µg*	50 µg*
Interrupção da gravidez após 12 ^a semana	300 µg	50 µg até
Anteparto (rotina na 28 ^a semana)	300 µg*	100 µg após*
Anteparto (rotina na 34 ^a semana)	-	+ 100 µg*
Amniocentese, manipulaçãoou trauma	300 µg	Idem a interrupção
Cordocentese ou biópsia vilo corial	300 µg	Idem a interrupção
Hemorragiaobstétrica	300 µg	100 µg
Pós-parto	300 µg	100 µg
Avaliação de hemorragia no parto excessiva	Recomendada	Obrigatória
* Dispensada de avaliação para hemorragia feto-materna excessiva.		

Fonte: BAIOSCHI; CAMANO; BORDINI, 2005. Adaptado.

Nos Estados Unidos, a Universidade Americana de Obstetrícia e Ginecologia (*American College of Obstetrics and Gynecology*) promove a realização de programas de triagem no pré-natal para identificar a tipagem sanguínea ABO e Rh materno-fetal. Isso ocorre através do Teste de Coombs Indireto. Assim, evita-se a sensibilização da gestante e as complicações ao feto. Entretanto, a triagem é realizada apenas em gestantes Rh-D negativas entre a 28^a e 29^a semanas. Em

contrapartida, no Reino Unido o rastreamento dos aloanticorpos ocorre desde a primeira consulta do pré-natal, independentemente do fenótipo do Rh-D (WEBB; DELANEY, 2018).

A aloimunização materna é um problema evitável que pode ser prevenido e erradicado na população. No entanto, o número de mulheres aloimunizadas ainda é maior do que as que aderem ao hemoderivado. Existe a falta de profissionais de saúde capacitados para identificarem a sensibilização e a hemorragia materno-fetal e realizarem o monitoramento do pré-natal. Existe a desinformação referentes às dosagens e vias de administração. Além disso, tem-se pouca dispensação do hemoderivado no Sistema Único de Saúde (SUS). É imprescindível maior disseminação da importância da imunoglobulina anti-D entre as gestantes e investimento na assistência à saúde da mulher (ATAÍDE, 2016).

3.4 Diagnóstico da aloimunização

Além da administração de imunoglobulina anti-D, é de extrema importância o acompanhamento da gestação para verificar a saúde fetal e materna por meio do pré-natal, o qual solicita exames a fim de oferecer rapidez no diagnóstico e tratamento da DHPN. O ultrassom é usado para visualizar a integridade e o funcionamento dos órgãos internos, possibilitando averiguar a existência de edema e aumento dos órgãos. A amniocentese mensura a quantidade de bilirrubina no líquido amniótico pela análise do cordão umbilical (ESAN, 2016). Em casos de mães aloimunizadas, é fundamental a preparação das amostras de titulação em tubo ou gel para evidenciar a gravidade do quadro clínico, como por meio da análise do grau de fucosilação de anticorpos IgG (WEBB; DELANEY, 2018).

O diagnóstico laboratorial é obtido através de testes e são realizados para adquirir informações relacionadas a determinação do grupo sanguíneo ABO e Rh e realizar a pesquisa de anticorpos irregulares pela prova de Coombs indireto em todas as gestantes, sendo imprescindível desde a primeira consulta de pré-natal. A anemia fetal e a anemia neonatal são causadas pela sensibilização materna por esses antígenos (ATAÍDE, 2016). Em caso de anemia fetal, deve ser determinado o grau durante o acompanhamento de gestantes aloimunizadas, pois permite a identificação da necessidade de intervenção, através do tratamento intrauterino ou

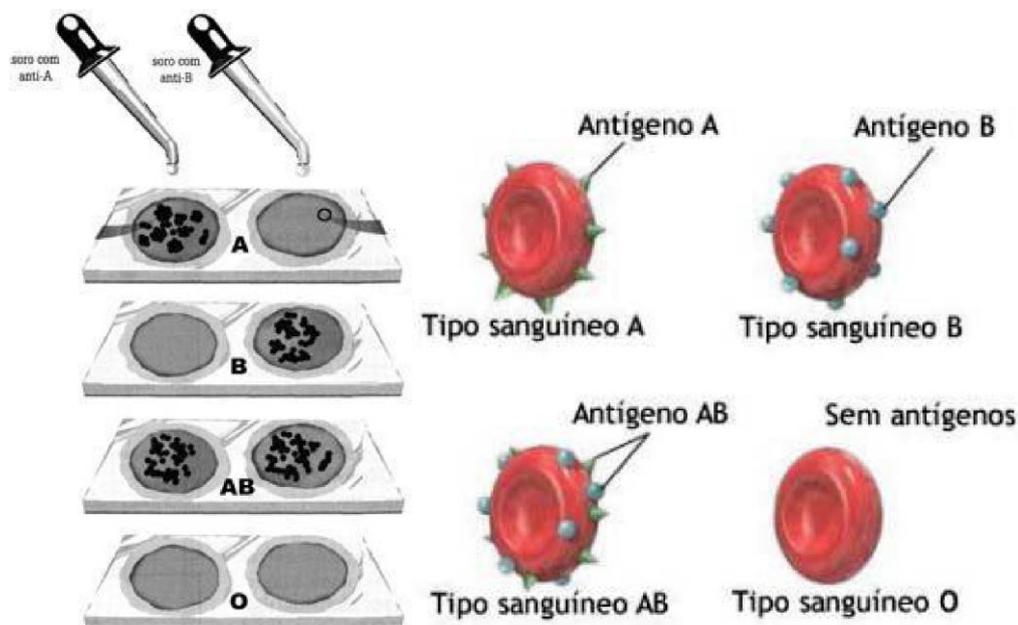
parto antecipado. Com isso, há possibilidade de maior sobrevivência perinatal e melhoria de vida fetal comprometida após o nascimento (PEREIRA, 2012).

O teste paterno para o tipo Rh-D, se positivo, a zigosidade deve ser avaliada, pois os pais homocigotos sempre passam o antígeno Rh-D para sua prole, enquanto os heterocigotos têm uma chance de passar de 50%. Se faz necessária a certeza da paternidade (PEREIRA, 2012).

3.5.1 Classificação Sanguínea ABO e Rh

Na tipagem direta é feita a pesquisa de aglutinogênios nas hemácias para a determinação do tipo sanguíneo. Já na tipagem reversa, é feita a confirmação destes mesmos grupos sanguíneos e a detecção de seus respectivos anticorpos. Conforme a Figura 1, no plasma se encontram duas proteínas, chamadas aglutininas: aglutinina anti-A e aglutinina anti-B (ATAÍDE, 2016).

Figura 1 – Tipagem sanguínea do sistema ABO



FONTE: ATAÍDE, 2016.

No Quadro 3 pode ser observada a relação existente entre aglutinogênios e anticorpos correspondentes aos seus respectivos grupos sanguíneos.

Quadro 3 - Relação existente entre aglutinogênios e anticorpos

Tipo sanguíneo	Aglutinogênio	Aglutinina
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A e B	Nenhum
O	Nenhum	Anti-A e Anti-B

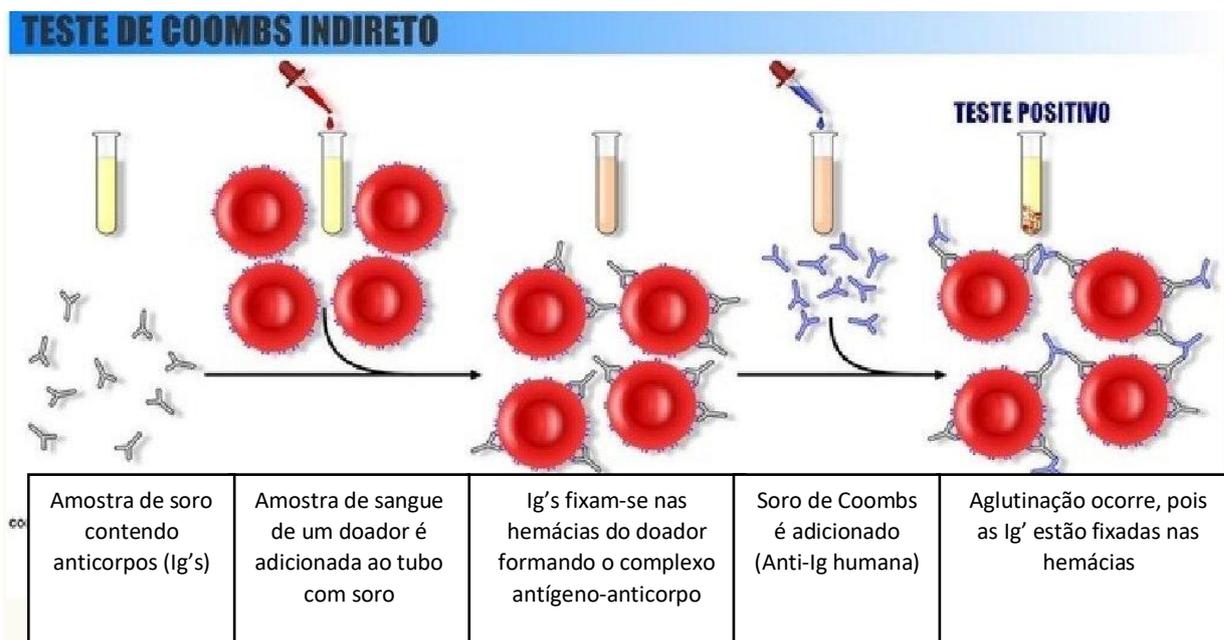
FONTE: ATAÍDE, 2016.

3.5.2 Teste de Coombs Indireto

O teste de Coombs indireto tem como princípio colocar as hemácias fenotipadas em contato com soro ou plasma do indivíduo, buscando evidenciar a presença de anticorpos na amostra analisada (Figura 2). Este teste se faz necessário para casos em que uma mulher com Rh positivo está grávida de um homem com Rh positivo, no qual é possível detectar a presença de anticorpos anti-Rh no sangue materno (VIZZONI; SILVA, 2015).

Na primeira visita ao pré-natal, a pesquisa de anticorpos irregulares deve ser realizada para todas as gestantes e repetido na 28ª semana de gestação, embora evidências confirmam que anticorpos detectados apenas no terceiro trimestre não causem DHPN devido à baixa quantidade presente na circulação materna (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

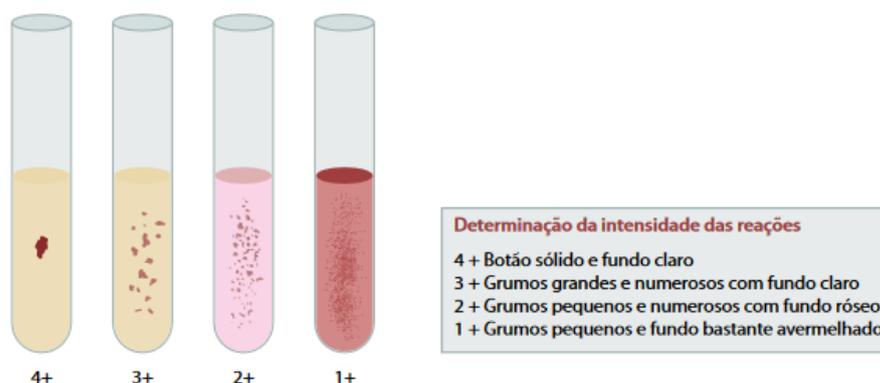
Figura 2 – Teste de Coombs indireto



FONTE: ATAÍDE, 2016.

Após a realização do teste de Coombs indireto, procede-se com a identificação dos anticorpos através do Painel antigênico de hemácias, o qual é composto por hemácias pertencentes ao grupo sanguíneo O e com o fenótipo conhecido. Em um tubo ou cartão, aplica-se o soro-teste e as hemácias fenotipadas. Em casos de Coombs positivo, ocorre a aglutinação devido a formação do complexo antígeno-anticorpo. Segundo a Figura 3, é realizada a semi-quantificação da reação de aglutinação pelo sistema de cruzes (BRASIL, 2014).

Figura 3 - Quantificação da intensidade da reação entre anticorpo-antígeno

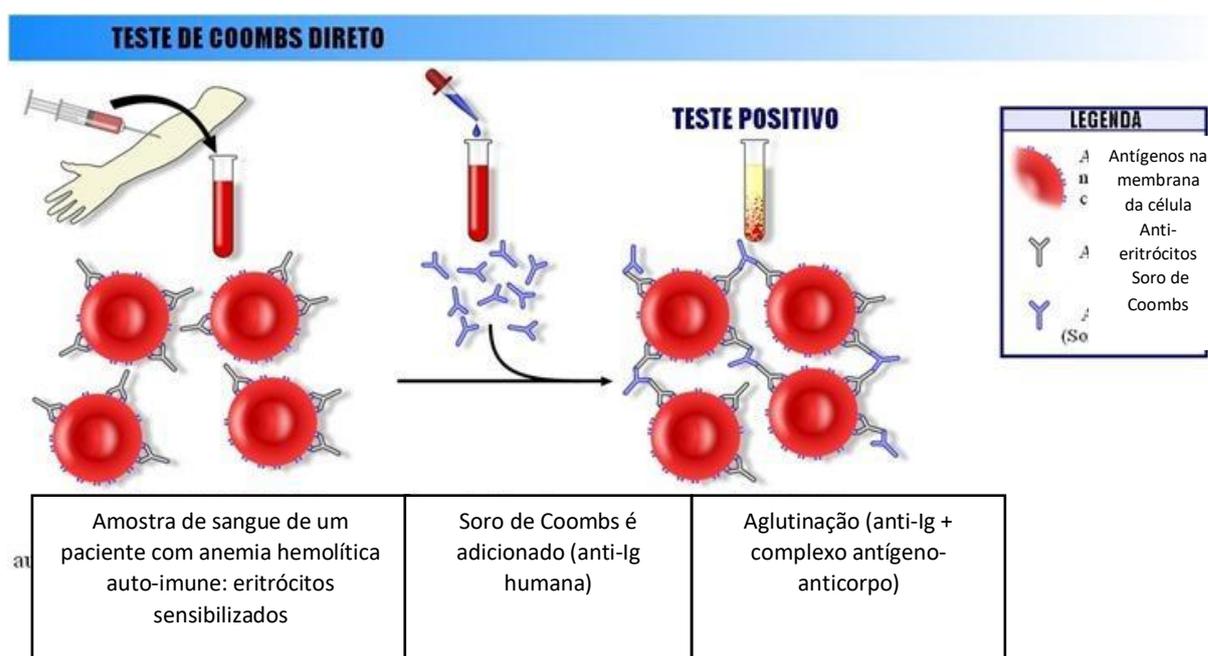


FONTE: BRASIL, 2014.

3.5.3 Teste de Coombs Direto

O teste de Coombs Direto constitui por um método simples para demonstração da presença de IgG e/ou complemento, revestindo a superfície dos eritrócitos *in vivo*. Esse teste permite a identificação de anticorpos aderidos à superfície das hemácias de acordo com o soro de antiglobulina humana utilizado, como pode-se observar na Figura 4. Pode ser realizado pela técnica em tubo ou gel-teste (VIZZONI; SILVA, 2015).

Figura 4 – Teste de Coombs direto

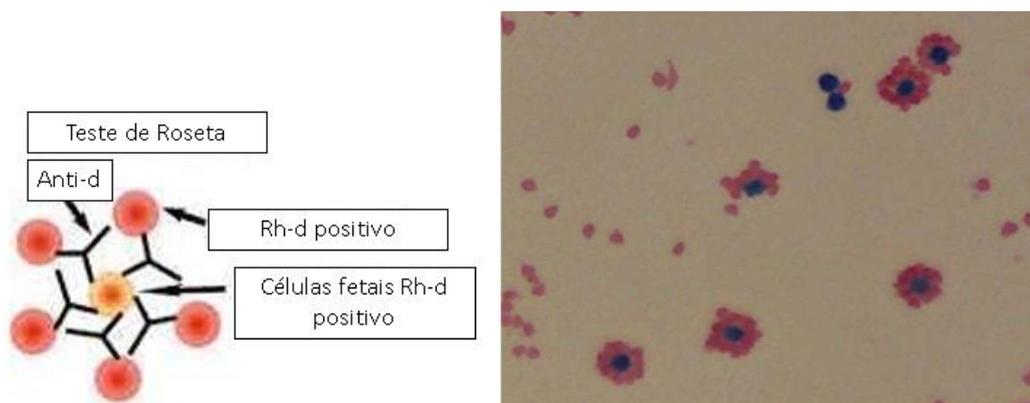


FONTE: ATAÍDE, 2016. Adaptado.

3.5.4 Teste de Roseta

Para identificar se as células fetais Rh-D positivo estão presentes na circulação de uma mulher Rh-D negativo é feito o teste qualitativo chamado Teste de Roseta. Uma amostra de sangue materno é misturada com anticorpos anti-D que, então, cobrem qualquer célula Rh-D positivo presente na amostra. A seguir são adicionadas hemácias indicadas com antígeno-D e formam rosetas ao redor das células fetais. Se as rosetas forem visualizadas, conforme a Figura 5 há células fetais Rh-D positivo na amostra (CUNNINGHAM, et al, 2016).

Figura 5 – Teste de Roseta

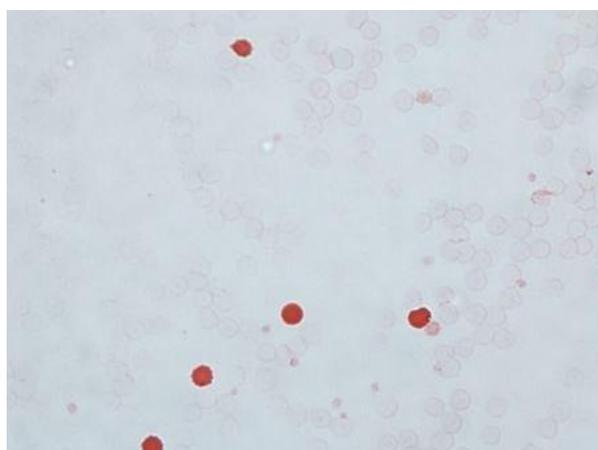


FONTE: SANDLER, 2010.

3.3.5 Teste de Kleihauer-Betke

O Teste de Kleihauer-Betke é um método quantitativo que mensura a quantidade de hemoglobina fetal na circulação materna. Ele ocorre por meio da eluição do ácido cítrico em um tubo onde está incubado hemácias fetais e maternas. As hemoglobinas fetais são mais resistentes ao ácido, permanecendo coradas com eosina. As hemoglobinas maternas são removidas pelo ácido, o que faz com que as hemácias tenham uma coloração avermelhada pálida. Desta forma, a quantidade de hemoglobina fetal corresponde ao grau de severidade da DHPN e a dosagem da imunoglobulina. A Figura 6 apresenta seis hemoglobinas fetais presentes no sangue materno (BRIZOT, et al., 2011).

Figura 6 - Teste de Kleihauer-Betke

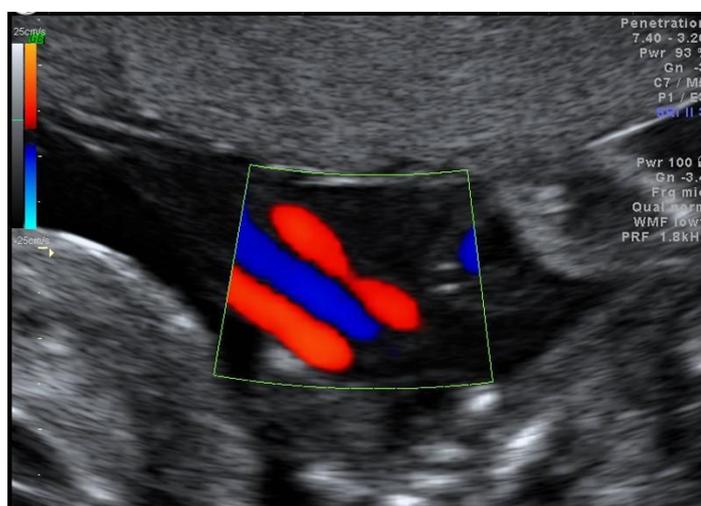


FONTE: MAESTRO VIRTUALE, 2019.

3.5.6 Dopplervelocimetria

É um método eficaz, seguro, não invasivo, de fácil repetição e fornece o resultado imediatamente. As avaliações podem ser iniciadas a partir da 18^a semana de gestação e repetidas semanalmente. A dopplervelocimetria utiliza um ultrassom com doppler, no qual emitem ondas sonoras, captam os ecos e os convertem em ondas elétricas que caracterizam o fluxo sanguíneo do RN. A Figura 7 mostra o fluxo sanguíneo da artéria e veia umbilical. Se houver um aumento da circulação sanguínea do feto é um sinal de anemia (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009; PEREIRA, 2012).

Figura 7 - Dopplervelocimetria



FONTE: PASTORE, 2016.

3.5 Tratamento da aloimunização

De acordo com Esan (2016), os principais tipos de tratamento para a DHPN são:

- Aplicação de fluidoterapia - o aumento da permeabilidade capilar promove a vasodilatação que resulta em hipovolemia e comprometimento da circulação. O uso de fluidos intravenosos oferece nutrientes e oxigênio ao organismo, possibilitando a melhora no débito cardíaco;
- Fototerapia - é a exposição do recém-nascido à luz ultravioleta (com os comprimentos de onda entre 400 a 500 nm), na qual realiza a fotoisomerização da bilirrubina, tornando-a um composto não-tóxico que pode ser eliminado pelo organismo. É indicado para o tratamento de icterícia leve.

- Utilização de Imunoglobulina Humana por via Endovenosa (IGIV) - consiste na administração de anticorpos de doadores que têm como função a supressão da atividade inflamatória promovida pelo sistema imune. Com isso, há a diminuição de hemólise fetal.
- Uso de transfusões sanguíneas para casos de anemia hemolítica - as transfusões podem ser classificadas de acordo com o local em que o sangue vai ser inserido no RN: intrauterina (aplicação no abdômen do feto, útero ou cordão umbilical), intraperitoneal (uso no abdômen) e intravascular (introduzido no cordão umbilical). Existe a exsanguineotransfusão que consiste na substituição do sangue fetal por um sangue de um doador compatível, o que reduz os níveis de bilirrubinemia. Podem-se realizar transfusões de albumina para que haja a sua ligação com a bilirrubina indireta e evite-se a sua deposição no SNC.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos Estados Unidos, 35 casos dentre 10.000 nascidos vivos estão interligados com o risco de desenvolver DHRN, sendo que 20% serão afetados por complicações da aloimunização (MARKHAM, et al., 2015). A prevalência de antígenos nos sistemas sanguíneos varia com a etnia e a raça. A periodicidade de casos negativos Rh-D é de aproximadamente entre 15 a 17% em caucasianos. Em contrapartida, este número reduz para 3 a 8% para negros e 0,1 a 0,3% para amarelos. Nos Estados Unidos, os anticorpos mais frequentes são: anti-D, anti E e anti-C. Na África, os aloanticorpos com maior prevalência são o anti-D (WEBB; DELANEY, 2018).

A taxa de incidência de aloimunização ocasionada por incompatibilidade do sistema sanguíneo é de 1 a 10% de transfusões no mundo, sendo que, esta taxa pode aumentar 60% em pacientes com comorbidade como, por exemplo, câncer e insuficiência renal. Outrossim, casos de transfusão de eritrócitos a gestantes são considerados um desafio para os profissionais de saúde devido aos agravos que podem resultar para a mãe e para o RN (WEBB; DELANEY, 2018).

Um estudo realizado no Hospital de Alta Especialidade Dr. Antonio Fraga Mouret, localizado no México, foi composto por dados de pacientes aloimunizados entre os anos de 2016 e 2017 e demonstrou a frequência de anticorpos encontrados em diferentes populações (Quadro 4). O meio de diagnóstico mais utilizado pelos estudos de casos descritos acima foi o Coombs indireto, utilizando técnicas de aglutinação seguidas por citometria de fluxo. Observou-se a diminuição de linfócitos CD4 e CD8 e o aumento de linfócitos B (AGUILAR, et al., 2019).

Quadro 4 - Os principais anticorpos detectados pelo Hospital de Alta Especialidade Dr. Antonio Fraga Mouret

Continentes	Anticorpos com maior incidência
América Latina	Auto anti-IgG e Anti-E
Europa	Sistema Diego
Ásia	Sistema Diego
África	Sistema Duffy

Fonte: AGUILAR, et al., 2019.

Entre o período de 2006 a 2014, realizou-se um estudo com os dados de prontuários de 153 pacientes que receberam transfusão de hemácias no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Os aloanticorpos mais encontrados foram anti-K, anti-C e anti-E. Os sistemas Rh e Kell foram os mais frequentes e imunogênicos. O perfil epidemiológico e clínico das mulheres é composto por: comorbidades (como hemoglobinopatias e neoplasias), acima de 50 anos e politransfundidas (NETO, et al., 2018). Os pacientes que sofreram com uma resposta imune mais agressiva e uma exacerbação da hemólise são mais propensos a terem múltiplos anticorpos (MARKHAM, et al., 2015).

No Brasil, a principal forma de prevenção da aloimunização é o uso da imunoglobulina Rh-D estabelecido pelo Programa de Profilaxia da Aloimunização

Rh-D. O hemoderivado pode ser prescrito nos serviços hospitalares e ambulatoriais e dispensados pelas farmácias de medicamentos especializados pela Secretaria de Saúde para a gestante e seus familiares; sendo que os documentos necessários são: Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos Especiais (LME) e receita médica em duas vias (BRASIL, 2010).

Desde a primeira consulta ao pré-natal, as gestantes devem realizar a fenotipagem dos sistemas ABO e Rh e o teste de Coombs indireto, o qual é necessário ser feito mensalmente em pacientes Rh negativo. A imunoglobulina Rh-D necessita ser administrada na 28ª semana de gestação ou pós-parto (em casos de RN com Rh positivo). Além disso, o hospital deve aplicá-la até 72 horas após o parto (BRASIL, 2010).

De acordo com Brasil (2010), os critérios para a administração da imunoglobulina Rh-D são:

- Gestantes com Rh negativo - é preciso administrar o hemoderivado na 28ª semana de gestação, em situações após aborto, trauma abdominal, procedimento invasivo, síndromes hemorrágicas, transfusão incompatível, versão cefálica externa ou se o Coombs indireto for positivo por até quatro semanas;

- Gestante com Rh negativo e parceiro com Rh positivo ou desconhecido - requerer teste de Coombs indireto. Se o resultado for negativo, deve-se repeti-lo mensalmente. Se o resultado for positivo, a gestante tem que ser encaminhada ao pré-natal de alto risco.

Por meio da análise dos dados de 289 prontuários referentes ao Centro de Referência Estadual do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira do Rio de Janeiro, analisou-se que, além da dificuldade da gestante em procurar o serviço de saúde, existe a falta de comunicação entre a referência e contrarreferência em relação ao usuário, o que dificulta o encaminhamento e a continuidade do cuidado. Assim, há a falta de registros da utilização da imunoglobulina e a falta de sua administração nas situações indicadas pelo Ministério da Saúde (BESERRA; ARTMANN; SANTOS, 2016).

Devido à falta de especialização dos profissionais de saúde no Centro de Saúde, ocorre a aplicação da dosagem incorreta, o armazenamento inadequado, a falha no diagnóstico de aloimunização e a administração tardia da imunoglobulina

Rh-D. Sendo assim, é imprescindível que o Programa de Profilaxia da Aloimunização Rh-D invista em uma equipe multidisciplinar qualificada que estimule na disseminação da importância do uso do hemoderivado e monitoramento de gestantes de risco (BESERRA; ARTMANN; SANTOS, 2016).

Em um estudo experimental de 429 casos de mulheres com câncer de mama, realizado no Hospital do Câncer III, localizado no Rio de Janeiro, 8 pacientes apresentaram aloanticorpos por meio do Coombs indireto e 32 pacientes possuíam aloanticorpos através da técnica enzimática. Dentre os procedimentos oferecidos pelo hospital, os quais são obrigatórios de acordo com a Portaria N° 158, de 4 de fevereiro de 2016, incluem: tipagem ABO e Rh-D, teste de Coombs indireto e teste de Correspondência Cruzada (COSTA, et al., 2017).

A técnica enzimática é realizada a partir dos seguintes passos: descongelamento do soro em banho-maria, em 37°C durante 15 minutos; suspensão de hemácias para autocontrole com o uso de solução a 0,8% em Liss; incubação do soro em cartão-gel; realização do Coombs indireto com suspensão de hemácias com enzimas por metodologia em tubo; abertura do painel de hemácias em tubo a 4°C em geladeira por 30 minutos; centrifugação dos tubos por 15 segundos em 3.400 rpm e ressuspensão de hemácias para leitura macroscópica (INCA, 2016).

O teste de Coombs indireto é realizado pelos seguintes métodos: incubação a 37°C, teste de antiglobulina e técnica de centrifugação em gel. Entretanto, o teste de Coombs Indireto pode sofrer interferência em seus resultados se houver baixos títulos de aloanticorpos e presença de autoanticorpos. Assim, como auxílio para este teste, existe o tratamento enzimático das hemácias, o qual utiliza enzimas proteolíticas, tais como papaína, tripsina e bromelina, para potencializarem a interação antígeno-anticorpo (TAKESHITA, et al., 2014; ZAMAN, et al., 2014).

Os anticorpos mais presentes nas pacientes do Hospital do Câncer III foram: anti-D (41,6%), anti-E (16,6%), anti-c (16,6%), anti-lea (8,4%), anti-Jka (8,4%) e anti-S (8,4%). Em relação a etnia, 44,7% era branca, 34,9% era parda, 18,8% era negra e 1,6% era asiática. A maioria das mulheres pertencia aos grupos sanguíneos O e A, possuíam histórico de transfusão sanguínea e de gravidez e apresentavam a faixa etária entre 50 e 69 anos. Desta maneira, a maioria das pacientes aloimunizadas apresentou aloanticorpos presentes no sistema Rh. A idade avançada reduz a resposta dos linfócitos frente aos antígenos resultando em maior frequência de

aloanticorpos em idosos. A multiparidade e a ocorrência de transfusões de sangue representam fatores de risco para aloimunização. Além disso, a associação do Coombs indireto e a técnica enzimática aumentaram a sensibilidade do teste de Coombs Indireto e a detecção de aloanticorpos (COSTA, 2017).

Em um estudo transversal realizado no ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Salvador (Bahia) foram analisados 108 prontuários de pacientes com doença falciforme. Os anticorpos mais prevalentes foram: anti-E, anti-K e anti-C. Existe uma grande ocorrência de transfusões sanguíneas devido a esta patologia, o que é um fator de risco para o desenvolvimento de aloimunização. Houve uma maior prevalência de aloanticorpos em pacientes do sexo feminino devido a uma maior exposição aos antígenos não-próprios durante a gravidez e o parto. Além disso, pacientes com distúrbios cardíacos e renais são mais suscetíveis a aloimunização por necessitarem de hemoterapia. Sendo assim, é imprescindível a fenotipagem ABO e RH para a prevenção da aloimunização (ZANETTE, et al., 2010).

Em um estudo apresentado pela Fundação Pró-Sangue do Hemocentro localizado em São Paulo houve a análise de prontuários de 106 doadores e 58 pacientes, ambos com anti-D. Foram utilizadas técnicas de metodologia de gel, de genotipagem Rh-D e de sequenciamento direto Rh-D. As taxas de 44% dos doadores e 50% dos receptores de sangue apresentaram a variante Rh-D fraco e, como consequência, possuíam risco de aloimunização. Para evitar esta patologia, é necessária a administração da imunoglobulina IgG em gestantes (DEZAN, et al., 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desta maneira, a aloimunização é ocasionada principalmente em pacientes que realizaram múltiplas transfusões sanguíneas, vários partos, que possuem doenças como neoplasias e anemias ou que sofreram alguma complicação obstétrica (tais como, traumatismo abdominal e prematuridade). As principais consequências geradas pela aloimunização materno-fetal são: anemia hemolítica, hipóxia e hidropisia. O diagnóstico padrão-ouro é o teste de Coombs indireto, o qual detecta anticorpos mais encontrados nas superfícies das hemácias como: anti-C, anti-c, anti-D, anti-E e anti-e.

Há uma grande parcela de gestantes que não tem acesso aos serviços de saúde e que não realizam o pré-natal. Assim, sem o adequado acompanhamento das gestantes não acontece à detecção da hemorragia feto-materna por meio dos métodos laboratoriais e a administração da imunoglobulina, aumentando-se o risco do desenvolvimento da aloimunização.

No Brasil, há uma grande necessidade de profissionais de saúde que sejam capacitados para fazerem o uso correto do hemoderivado (em relação a sua forma de administração e dosagem), o monitoramento das gestantes durante o pré-natal e a disseminação da importância do uso da imunoglobulina anti-D e a realização da imunofenotipagem para prevenir a ocorrência de aloimunização. Assim, com a adesão de protocolos para o manejo de gestantes de risco de maneira eficaz, é possível reduzir a morbidade e mortalidade e melhorar a qualidade da assistência à saúde da mulher e do RN.

6 REFERÊNCIAS

AGUILAR, Rubiraida, et al. **Pathophysiology of alloimmunization**. Journal Montiel-Cervantes. Cidade do México: V. 47. N. 2. P. 1-8. Abr. 2020. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Fulltext/501861>>. Acesso em: 28 set. 2021.

ATAÍDE, Edna Maria. **A importância do diagnóstico laboratorial e da profilaxia na aloimunização em gestantes Rh negativo: uma revisão da literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de bacharelado em farmácia. Universidade Federal de Campina Grande. Cuité: 42F. 2016. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/7850/1/EDNA%20MARI%20DE%20SOUZA%20ATA%20C3%8DDE%20-%20TCC%20FARM%20C3%81CIA%202016.pdf>>. Acesso em: 08 set. 2021.

AZEVEDO, Leticia. **Aloimunização Rh**. In: Anais do I CONINS – Congresso Interdisciplinar em Saúde do Ms. Even3. Campo Grande. 2019. Disponível em: <<https://www.even3.com.br/anais/conins/191096-aloimunizacao-rh/>>. Acesso em: 04 out. 2021.

BAIOCHI, Eduardo; NARDOZZA, Luciano. **Aloimunização**. Rev. Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. São Paulo: V. 31. N. 6. P. 311-319. 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/X7hKhbSbHw4cRhGfKGtbJQN/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 08 set. 2021.

BESERRA, Ana Heloisa; ARTMANN, Elizabeth; SANTOS, Maria Cristina. **Aloimunização RhD em gestantes no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: perspectivas e desafios**. Cadernos de Saúde Pública [online]. Rio de Janeiro: V. 32. N. 11. P. 1-6. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00005516>>. Acesso em: 28 set. 2021.

BORDINI, José Orlando. **Aloimunização após transfusão de concentrado de hemácias em pacientes atendidos em um serviço de emergência**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. São Paulo: V. 29. N. 4. P. 339-340. 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/Ly3kF4X6wFctpsFjGnZ8xG/?lang=pt>>. Acesso em: 06 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução SS - 199, de 6-10-2010**. Diário Oficial: Estado de São Paulo. Morumbi: N. 191. Seção 1. P. 25. 2010. Disponível em: <[https://www.hcrp.usp.br/sitehc/upload/Orienta%C3%A7%C3%B5es%20t%C3%A9cnicas%20para%20dispensa%C3%A7%C3%A3o%20de%20Imunoglobulina%20anti%20D%20para%20preven%C3%A7%C3%A3o%20da%20Isoimuniza%C3%A7%C3%A3o%20Rh%20em%20Gestantes%20\(Resolu%C3%A7%C3%A3o%20SS%20n%C2%BA%20199,%20de%2006%20de%20outubro%20de%202010\).pdf](https://www.hcrp.usp.br/sitehc/upload/Orienta%C3%A7%C3%B5es%20t%C3%A9cnicas%20para%20dispensa%C3%A7%C3%A3o%20de%20Imunoglobulina%20anti%20D%20para%20preven%C3%A7%C3%A3o%20da%20Isoimuniza%C3%A7%C3%A3o%20Rh%20em%20Gestantes%20(Resolu%C3%A7%C3%A3o%20SS%20n%C2%BA%20199,%20de%2006%20de%20outubro%20de%202010).pdf)>. Acesso em: 18 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Imuno-hematologia laboratorial**. Brasília: Ed 1. 2014. P. 30-50. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/imuno_hematologia_laboratorial.pdf>. Acesso em: 04 out. 2021.

BRIZOT, Maria de Lourdes, et al. **Aloimunização Rh na Gestação, Projeto Diretrizes**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia:V. 6. N. 2. P. 52. 2011. Disponível em: <https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/aloimunizacao_rh_na_gestacao.pdf>. Acesso em: 04 out. 2021.

COSTA, Renato Nascimento da, et al. Analysis of the erythrocyte alloimmunization profile of women with breast cancer at the National Cancer Institute. **Rev. Mastology**. Rio de Janeiro: V. 27. N. 2. P. 102-108. 2017. Disponível em: <https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2017/10/MAS-v27n2_102-108-2.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2021.

CUNNINGHAM, Gary, et al. **Obstetrícia de Williams - O Paciente Fetal**. In: Complicações obstétricas. Artmed. Porto Alegre: V. 2. N. 1. Ed. 24. P. 312. 2016. Acesso em: 04 out. 2021.

DEZAN, Marcia Regina. High frequency of variant RHD genotypes among donors and patients of mixed origin with serologic weak-D phenotype. **Journal Clin. Lab. Anal.** V. 32. N. 9. E. 22596. P. 1-8. 2018. Disponível em: <https://www.ipessp.edu.br/site/wp-content/uploads/2018/07/Journal_of_Clinical_Laboratory_Analysis-1.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2021.

ESAN, AJ. **Hemolytic Disorders of the Newborn, Current Methods of Diagnosis and Treatment: A Review Study**. Journal Hematol Blood Transfus. Ido-Ekiti: Ed. 3. P. 1-18. 2016. Disponível em: <https://www.heraldopenaccess.us/article_pdf/38/hemolytic-disorders-of-the-newborn-current-methods-of-diagnosis-and-treatment-a-review-study.pdf>. Acesso em: 28 set. 2021.

FUNG, Karen. **Prevention of Rh alloimmunization**. Journal of Obstetrics and Gynecology. Ottawa: V. 25. N. 9. P. 765-773. Set. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12970812/>>. Acesso em: 28 set. 2021.

GIRELLO, Ana Lúcia; KUHN, Telma Ingrid. **Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária**. In: Pesquisa e identificação de anticorpos irregulares. Senac São Paulo: Ed. 4. P. 69-81. 2016. Acesso em: 04 out. 2021.

INCA. Hospital do Câncer III. **Relatório de Mapa Transfusional-transfusões confirmadas**. Sistema Hemote Versão Plus. Rio de Janeiro. 95 F. 2016. Acesso em: 04 out. 2021.

MAESTRO VIRTUALE, 2019. **Teste de Kleihauer-Betke**. Disponível em: <<https://maestrovirtuale.com/teste-de-kleihauer-betke-para-que-serve-e-o-que-mede/>>. Acesso em: 04 out. 2021.

MARKHAM, Kara Beth, et al. **Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies**. Journal of Obstetrics and Gynecology. Ohio: V. 213. N. 1. P. 1-17. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644438/>>. Acesso em: 28 set. 2021.

MARTELLI, Anderson. Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura. **Rev. Med. Minas Gerais**. São Paulo: V. 22. N. 2. P. 216-220. 2012. Acesso em: 28 set. 2021.

NETO, Orsetti, et al. **Clinical and epidemiological profile of alloimmunized and autoimmunized multi-transfused patients against red blood cell antigens in a blood center of Minas Gerais**. Rev. Hematol. Transfus. CellTher. Uberaba: V. 40. N. 2. P. 107-11. 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/htct/a/VHdsRV9k78J96RpXgWcrpKd/?format=pdf&lang=en>>. Acesso em: 28 set. 2021.

PASTORE, Ayrton. **Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal: o divisor de águas no diagnóstico da anemia fetal**. Revista Radiologia Brasileira. São Paulo: V. 39. N. 1. P. 33, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rb/a/zxFwB6ZqWbYLRH8xf4F3fdC/?lang=pt#>>. Acesso em: 05 out. 2021.

PEREIRA, Pâmela. **Isoimunização Rh materna. Profilaxia, diagnóstico e tratamento: aspectos atuais**. Monografia apresentada ao Colegiado do curso de graduação em medicina da Faculdade de Medicina da Bahia. Salvador. 20 F. 2012. Disponível em: <[https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/8102/1/P%C3%A2mela%20do%20Carmo%20Mesquita%20Pereira%20\(2012.1\).pdf](https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/8102/1/P%C3%A2mela%20do%20Carmo%20Mesquita%20Pereira%20(2012.1).pdf)>. Acesso em: 28 set. 2021.

SANDLER, Gerald, 2010. **The rosette screen**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/figure/The-rosette-screen-One-drop-of-the-manufacturers-reagentreduced-alkylated-and_fig1_49736515>. Acesso em: 06 out. 2021.

SCHMIDT, Luciana, et al. **Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh**. Revista Femina. Belo Horizonte: V. 38. N. 7. P. 7. 2010. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n7/a1522.pdf>>. Acesso em: 06 out. 2021.

TAKESHITA, Akihiro, et al. Differences in transfusion related alloimmunity to erythrocytes between South Korea and Japan. **Basic Science and Clinical Practice in Blood Transfusion**. California. V. 124. N. 21. P. 4295-4295. 2014. Acesso em: 06 out. 2021.

VIZZONI, Alexandre; SILVA, Flávia. **Teste da antiglobulina humana: Uma revisão de literatura**. Revista Eletrônica de Farmácia. Rio de Janeiro: V. 12. N. 3. P. 5-14. 2015. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/33656>>. Acesso em: 05 out. 2021.

WEBB, Jennifer. DELANEY, Meghan. **Red Blood Cell Alloimmunization**. **Jornal Transfusion Medicine Reviews**. Washington: V. 32. P. 213-219. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097223/>>. Acesso em: 28 set. 2021.

ZAMAN, Shamsuz. Prevalence and specificity of RBC alloantibodies in indian patients attending a tertiary care hospital. **Advances in Hematology**. 2014. Acesso em: 28 set. 2021.

ZANETTE, Angela Maria Dias, et al. Alloimmunization and clinical profile of Sickle Cell Disease Patients from Salvador - Brazil. **Rev. Ethnicity & Disease**. V. 20. N. 1. P. 136-141. 2010. Disponível em: <<https://ethndis.org/priorarchives/ethn-20-02-136.pdf>>. Acesso em: 03 nov. 2021.