

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JOYCE MARIA FERREIRA CAVALCANTE
LUANA PAIVA DE LIMA

**DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL (ERITROBLASTOSE FETAL):
DIAGNÓSTICO E ASPECTOS IMUNOLÓGICOS**

RECIFE

2023

JOYCE MARIA FERREIRA CAVALCANTE
LUANA PAIVA DE LIMA

**DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL (ERITROBLASTOSE FETAL):
DIAGNÓSTICO E ASPECTOS IMUNOLÓGICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

C377d Cavalcante, Joyce Maria Ferreira.
Doença hemolítica perinatal (eritroblastose fetal): diagnóstico e aspectos
imunológicos / Joyce Maria Ferreira Cavalcante; Luana Paiva de Lima. -
Recife: O Autor, 2023.
22 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.

Inclui Referências.

1. Aloimunização na gravidez. 2. Doença hemolítica do
recém-nascido. 3. Eritroblastose fetal. I. Lima, Luana Paiva de. II. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 616-071

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, por ter nos capacitado a concluir essa graduação, por diversas vezes pensamos que não conseguiríamos chegar até aqui, mas “SUA BOA MÃO NOS SUSTENTOU.”

Agradecemos a nós mesmas pela determinação, coragem, e persistência para realizar os nossos sonhos.

Por fim, agradecemos aos professores por todo conhecimento repassado, pela paciência, dedicação e por tudo que aprendemos ao longo desses anos.

“Dizem que a vida é para quem sabe viver. Mas ninguém nasce pronto. A vida é para quem é corajoso o suficiente para se arriscar e humilde o bastante para aprender”.

(Clarisse Lispector)

RESUMO

O sangue humano é dividido preferencialmente em 2 sistemas: ABO e Fator Rh, que podem ser negativos ou positivos. Assim, quando a gestante apresenta Rh(D) negativo, há incompatibilidade materno-fetal ocasionando a Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), também conhecida como Eritroblastose Fetal, que é uma patologia considerada grave pelas complicações pediátricas que acometem o feto e o recém-nascido (RN) significativamente, por meio dos mecanismos de aloimunização materna, envolvendo a destruição dos eritrócitos mediante anticorpos maternos da classe IgG que são capazes de atravessar a placenta, resultando na hemólise das células levando a anemia e hiperbilirrubinemia. Este estudo procurou descrever os aspectos gerais da DHPN, enfatizando a fisiopatologia e a importância do diagnóstico precoce para diminuir a letalidade, bem como medidas terapêuticas e profiláticas relacionadas, sendo de suma importância para a qualidade de vida do RN. Além de coleta de dados para quantificar a incidência dos casos de internamento e óbito no período de 2018-2021 no Brasil, observa-se que a taxa de maior prevalência de internamentos é na região Sudeste e de mortalidade no Nordeste. Nos resultados, a maioria dos autores corroboram sobre o fato que esta doença representa uma patologia significativa nos dias atuais, resultante da incompatibilidade Rh materno-fetal, frequentemente desencadeada durante a segunda gestação de mães Rh negativas após a isoimunização. Conclui-se que há uma grande necessidade de implementar e/ou aprimorar programas de informação às mulheres sobre o pré-natal adequado e sua importância.

Palavras-chave: Aloimunização na gravidez; Doença Hemolítica do Recém-Nascido; Eritroblastose Fetal.

ABSTRACT

Human blood is preferably divided into 2 systems: ABO and Rh Factor, which can be negative or positive. Thus, when a pregnant woman is Rh(D) negative, there is maternal-fetal incompatibility causing Perinatal Hemolytic Disease (PNDH), also known as Fetal Erythroblastosis, which is a pathology considered serious due to pediatric complications that affect the fetus and newborn. (NB) significantly, through maternal alloimmunization mechanisms, involving the destruction of erythrocytes using maternal antibodies of the IgG class that are capable of crossing the placenta, resulting in hemolysis of the cells leading to anemia and hyperbilirubinemia. This study sought to describe the general aspects of DHPN, emphasizing the pathophysiology and the importance of early diagnosis to reduce lethality, as well as related therapeutic and prophylactic measures, which are of paramount importance for the newborn's quality of life. In addition to collecting data to quantify the incidence of hospitalizations and deaths in the period 2018-2021 in Brazil, it is observed that the highest prevalence rate of hospitalizations is in the Southeast region and mortality in the Northeast. In the results, most authors corroborate the fact that this disease represents a significant pathology today, resulting from maternal-fetal Rh incompatibility, often triggered during the second pregnancy of Rh-negative mothers after isoimmunization. It is concluded that there is a great need to implement and/or improve information programs for women about adequate prenatal care and its importance.

Keywords: Alloimmunization in pregnancy. Hemolytic Disease of the Newborn, Erythroblastosis Fetal.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Esquema de Aloimunização por incompatibilidade Rh.....	16
Figura 02 - Representação esquemática do teste coombs direto.....	19
Figura 03 - Representação esquemática do teste coombs indireto.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Cronologicamente ao conhecimento científico sobre a DHPN.....	14
Tabela 02 - Doença hemolítica do feto e do recém-nascido. Internações p/local de internação segundo região e ano de internamento.....	17
Tabela 03 - Doença hemolítica do feto e do recém-nascido. Óbito p/ residência segundo região e ano de óbito.	17
Tabela 04 - Doença hemolítica do feto e do recém-nascido. Óbito p/ residência segundo sexo e ano do óbito	18
Tabela 05 - Resultados dos estudos incluídos	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABO	Sistema de grupo sanguíneo ABO.
DHPN	Doença Hemolítica Perinatal.
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.
Ig anti-D	Imunoglobulina anti-D.
IgM	Imunoglobulina M.
IgG	Imunoglobulina G.
OMS	Organização Mundial de saúde.
PAI	Pesquisa de anticorpos irregulares.
Rh	Fator Rhesus.
RhD-	Fator Rhesus Negativo.
Rh+	Fator Rhesus Positivo.
RN	Recém-Nascido.
SUS	Sistema Único de saúde.
TAD	Teste da Antiglobulina Direta.
TAI	Teste da Antiglobulina Indireta.
T.I.U	Técnica de Transfusão Intrauterina.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Histórico da DHPN.....	14
3.2 Etiologia e patogênese da DHPN.....	15
3.3 Epidemiologia da DHPN.....	16
3.4 Diagnóstico.....	18
3.5 Profilaxia.....	20
3.6 Tratamento.....	21
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	24
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
7 REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

O sangue humano é composto por uma matriz líquida conhecida como plasma, cuja função principal é o transporte de substâncias pelo corpo. Além disso, o plasma interage com células sanguíneas, como os eritrócitos (glóbulos vermelhos), os leucócitos (glóbulos brancos) e as plaquetas (trombócitos). Quando ocorre o processo de coagulação sanguínea, a parte líquida que se separa do coágulo é denominada soro sanguíneo (Rodrigues *et al.*, 2021).

A DHPN, também conhecida como Aloimune ou Eritroblastose fetal, é uma condição que se manifesta como uma infecção generalizada. Esta patologia afeta o feto e o recém-nascido por meio de dois mecanismos principais: a Aloimunização materna, que ocorre devido à incompatibilidade do fator Rhesus, particularmente o antígeno D, e a incompatibilidade no sistema ABO entre a mãe e o feto. Isso resulta na destruição dos glóbulos vermelhos do feto, provocada pelos anticorpos maternos, principalmente da classe de imunoglobulina G (IgG) (Lima *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da DHPN devido à aloimunização materna ocorre devido à formação de anticorpos em resposta à presença de antígenos específicos nas hemácias do feto, que não estão presentes na circulação materna. Esses anticorpos conseguem atravessar a barreira placentária e interagir com o sangue materno, resultando em hemólise, o que, por sua vez, leva ao desenvolvimento de anemia e ao aumento dos níveis de bilirrubina no organismo (Simão *et al.*, 2021; Costumbrado, 2023).

Os anticorpos são proteínas, produzidas pelo sistema imunológico, denominados imunoglobulinas onde tem como seu principal objetivo combater patógenos. As imunoglobulinas vista com mais frequência no exame sorológico são as proteínas IgM e IgG. Com o IgM positivo é indicativo que houve uma exposição e que a patologia pode estar ativa. Em contrapartida, o IgG pode ser indicativo de fase convalescente e / ou crônica ou já havia sido sensibilizado em outro momento da vida. (Schuster & Bassani, 2021).

Na primeira gestação com incompatibilidade sanguínea, desde que a mulher não tenha sido previamente exposta a hemoderivados, o feto geralmente não manifestará a doença. Quando ocorre a primeira exposição ao antígeno do feto, isso desencadeia a produção de anticorpos do tipo IgM. Como resultado, esses anticorpos não conseguem atravessar a barreira placentária para alcançar os antígenos

presentes no feto devido à sua alta massa molecular (Myle, Al- Khattabi, 2021; Lima, *et al.*, 2020).

Por um período prolongado, os anticorpos maternos têm uma meia-vida média de aproximadamente 28 dias e podem persistir na corrente sanguínea do recém-nascido por cerca de 2 a 3 meses (MELO; MUNIZ, 2019). O pré-natal desempenha um papel crucial e essencial, pois envolve a análise da tipagem sanguínea e do teste de Coombs indireto, que possibilitam a detecção de gravidezes de risco para a DHPN. Além disso, procedimentos complementares, como ultrassonografia, hemograma, e contagem de bilirrubinas, entre outros, podem ser realizados para auxiliar no diagnóstico e direcionar o tratamento apropriado, como será abordado nesta revisão bibliográfica (Macedo *et al.*, 2021; Melo; Muniz, 2019).

O estudo da DHPN é de extrema importância por diversas razões, em primeiro lugar, porque é uma condição séria que afeta tanto a mãe quanto o feto, tornando essencial compreender seus aspectos imunológicos e diagnóstico para garantir a saúde de ambos.

Além disso, este conhecimento possibilita o desenvolvimento de estratégias de prevenção, como a administração de imunoglobulina anti-D, bem como o diagnóstico precoce para um tratamento eficaz.

A presente pesquisa almeja contribuir para futuros estudos, visto que a pesquisa contínua sobre a DHPN também leva a avanços na medicina, incluindo métodos de diagnóstico mais precisos e tratamentos mais eficazes, com vistas a redução da mortalidade infantil associada à doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica através de bases de dados científicos sobre a doença hemolítica perinatal com ênfase nas principais ferramentas diagnósticas e aspectos imunológicos.

2.2 Objetivos específicos

- Conceituar a Doença Hemolítica Perinatal;
- Explorar os sistemas de grupos sanguíneos, com destaque nos sistemas ABO, Rh;
- Descrever os mecanismos fisiopatológicos da DHPN;
- Abordar os aspectos gerais de profilaxia e tratamento da doença.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Histórico da DHPN

O primeiro registro da DHPN foi em 1609, sendo registrado o caso de uma francesa com gravidez gemelar que deu à luz um natimorto com hidrocefalia e outro com icterícia crítica vindo a falecer 3 dias depois (Myle, Al- Khattabi, 2021).

Em 1932, Diamond concluiu que os sintomas de anemia congênita, hidropisia fetal e icterícia faziam parte da mesma patologia em que a hemólise fetal causava aumento da produção de eritroblastos na circulação que caracterizava a Eritroblastose Fetal. Embora a chave para diagnosticar tal doença estivesse à mão, levou sete anos para o sistema de grupo sanguíneo Rh ser descoberto em 1939 (Rodrigues *et al.*, 2021). Abaixo, (Tabela 01) seguem alguns outros dados relevantes encontrados na literatura e que estão relacionados cronologicamente ao conhecimento científico sobre a DHPN:

Tabela 01 - Cronologicamente ao conhecimento científico sobre a DHPN

ANO	EVENTO
1932	Descrição da sintomatologia de anemia congênita, hidropisia fetal e icterícia por Diamond. Hemólise fetal e eritroblastos na corrente sanguínea.
1938	Dra. Ruth Darrow postulou que a hemólise era carreada por mecanismo imune, introduzindo o conceito de hemorragia fetomaterna.
1939	Levine e Stetson descobriram o sistema de grupo sanguíneo Rh e estabeleceram o diagnóstico da DHPN.
1946	Wallerstein relatou o método que permitia a retirada de hemácias RhD+ do recém-nascido e a reposição com sangue RhD-.
1954	Allen, Diamond e Jones propuseram a titulação de anticorpos maternos para prever a gravidade da hemólise fetal.
1956	Bevis indicou a dosagem de bilirrubina no líquido amniótico para prever a gravidade da hemólise fetal.
1958	Cremer e Perryman introduziram a fototerapia como tratamento da DHPN neonatal.
1961	Liley apresentou a elaboração de um gráfico que comparava a quantidade de bilirrubina no líquido amniótico com as semanas de gestação como acompanhamento perinatal e expôs a técnica de transfusão intrauterina (T.I.U).
1966	Terapia com imunoglobulina anti-D no pós-parto. Profilaxia com a imunoglobulina anti-D (IgRh) evitou a sensibilização de mulheres Rh-negativas.
1967	Recomendação de ultrassonografia para acompanhamento perinatal do feto por Donal e Abdula.

1987	Wladimiroff et al. empregaram a avaliação da vitalidade fetal através da detecção dos fluxos sanguíneos da artéria cerebral média por estudos dopplervelocimétricos.
1998	Lo et al. propuseram a determinação do Rh fetal usando DNA de plasma materno.

Fonte: (ALVES, 2022).

3.2 Etiologia e patogênese da DHPN

A DHPN, também conhecida como eritroblastose fetal, é de origem imunológica, caracterizada pela presença de anticorpos maternos anti-D que causam hemólise nas células do feto ou recém-nascido. Esse processo é chamado de aloimunização. Isso porque após a primeira gestação de uma criança Rh positiva, a mãe Rh negativa adquire anticorpos anti-D da classe IgG, que são fatais para o feto na segunda gestação, causando anemia fetal grave (Melo; Muniz, 2019). O conhecimento dos sistemas de grupos sanguíneos é essencial na prática clínica, principalmente para distúrbios hematológicos e na avaliação clínica tanto de gestantes como de recém-nascidos (Costumbrado, 2023).

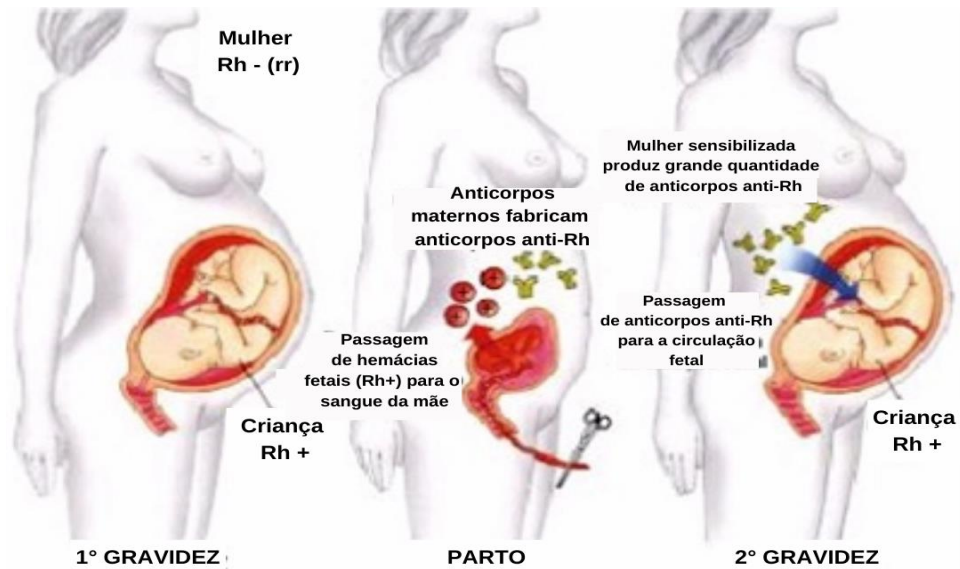
A etiologia da DHPN está intimamente ligada à incompatibilidade sanguínea entre a mãe e o feto, particularmente no que diz respeito a antígenos específicos presentes nas hemácias, ocorrendo quando uma mãe, que é Rh-negativa, gera um feto Rh-positivo, resultando em uma incompatibilidade sanguínea no que se refere ao antígeno RhD (Costumbrado, 2023).

A primeira gestação com tal incompatibilidade raramente apresenta sintomas graves, uma vez que a mãe ainda não foi sensibilizada ao antígeno RhD do feto. No entanto, durante o parto ou outros eventos que envolvam a exposição ao sangue fetal, como abortos, transfusões sanguíneas, ou procedimentos invasivos, pode ocorrer a sensibilização materna (Dziegiel *et al*, 2021).

Essa sensibilização envolve a produção de anticorpos maternos, geralmente do tipo IgG, como resposta à presença do antígeno RhD do feto na circulação materna. Esses anticorpos têm a capacidade de atravessar a barreira placentária e atingir as hemácias do feto. Quando essa incompatibilidade ocorre, esses anticorpos maternos passam a atacar as hemácias fetais, desencadeando uma reação imunológica que resulta na hemólise das hemácias do feto (Costumbrado, 2023).

O processo de hemólise, que envolve a destruição das hemácias fetais, leva a uma série de complicações graves, incluindo anemia fetal e acúmulo de bilirrubina no feto, resultando em icterícia (Brasil, 2022).

Figura 01: Esquema de Aloimunização por incompatibilidade Rh.



Fonte: (ALVES, 2022).

A imagem demonstra que depois de entrarem na circulação fetal, os anticorpos se ligam às hemácias que possuem o antígeno correspondente. Os macrófagos do sistema retículo endotelial identificam essas hemácias sensibilizadas e as fagocitam, principalmente no baço.

Como resposta à destruição de suas hemácias, o feto tenta compensar aumentando a produção de hemácias na medula óssea e, mais tarde, desenvolvendo focos extramedulares de eritropoiese em órgãos como o fígado, baço, rins e placenta. Isso explica o aumento do tamanho do fígado e do baço (hepatoesplenomegalia), bem como a presença de células imaturas, como reticulócitos e eritroblastos, na corrente sanguínea.

A DHPN pode ter consequências significativas para a saúde do feto, incluindo a possibilidade de insuficiência cardíaca fetal, danos neurológicos e, em casos graves, a morte fetal (Costumbrado, 2023).

3.3 Epidemiologia

A DHPN é uma complicação pediátrica grave que afeta significativamente a saúde das crianças no período neonatal e pode ser fatal se não forem tomadas medidas adequadas (Schuster, 2021; Simão *et al.*, 2021; Costumbrado, 2023).

Tabela 02 – Doença hemolítica do feto e do recém-nascido. Internações por local de internação segundo Região e Ano de internamento.

Regiões	2018	2019	2020	2021
Norte	104	141	114	195
Nordeste	937	982	860	949
Sudeste	1.544	1.384	1.355	1.361
Sul	142	121	103	104
Centro-Oeste	682	556	682	588
TOTAL	3.409	3.184	3.114	3.197

Fonte: (DATASUS, 2023).

Observa-se que entre os anos de 2018 e 2021 houve uma variação no número total de internações por DHPN, de 3.409 em 2018 para 3.197 em 2021, totalizando 12.904 pacientes portadores da doença nesse intervalo de tempo. A região Sudeste apresentou índice predominante de 5.644 (43,7%), seguido do Nordeste com 3.728 (28,8%) e do Centro-Oeste que teve 2.508 (19,4%), já a menor taxa concentra-se na região Sul com 470 (3,6%), seguido do Norte com 554 (4,3%).

Tabela 03 – Doença hemolítica do feto e do recém-nascido. Óbito p/ residência segundo região e ano de óbito.

Regiões	2018	2019	2020	2021
Norte	3	8	3	6
Nordeste	24	13	19	23
Sudeste	19	6	14	5
Sul	6	5	9	8
Centro-Oeste	6	2	3	6
TOTAL	58	34	48	48

Fonte: (DATASUS, 2023).

Os óbitos no período de 2018 a 2021 variaram de 58 a 48, totalizando 188 óbitos por DHPN, sendo possível observar uma diminuição dessa mortalidade nesse intervalo. A região brasileira com o maior número de óbitos foi a região Nordeste, que totalizou 79 (42%), seguida do Sudeste, 44 (23,4%), Sul 28 (14,9%), Norte, com 20 (10,6%) e Oeste, 17 (9%).

Tabela 04 – Doença hemolítica do feto e do recém-nascido. Óbito p/ residência segundo sexo e ano do óbito.

Ano	Feminino	Masculino	Ignorado
2018	29	29	0
2019	6	27	1
2020	21	27	0
2021	18	30	0
TOTAL	74	113	1

Fonte: (DATASUS, 2023).

Quanto ao sexo dos pacientes, observou-se que ocorreram mais óbitos por parte do sexo masculino sendo 113 (60,4%) e 74 (39,6) do sexo feminino, respectivamente.

3.4 Diagnóstico

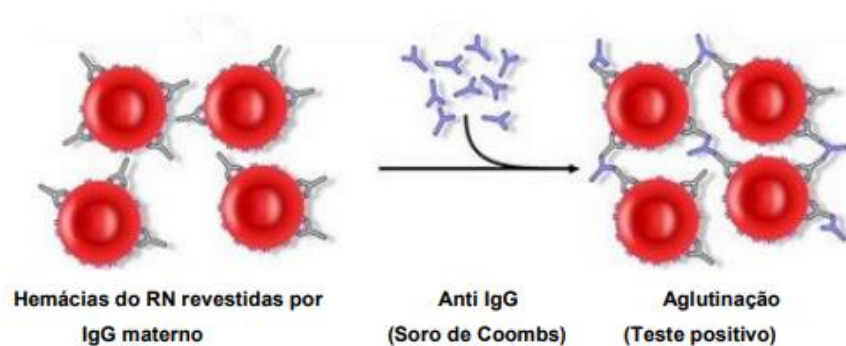
É inegável que o diagnóstico da incompatibilidade materno-fetal ocupa lugar de relevância na atenção à saúde pública e privada no Brasil (JULIÃO *et al.*, 2020). A triagem das gestantes buscando a identificação da fenotipagem sanguínea é um método amplamente utilizado na maioria dos países desenvolvidos e cada vez mais nos países em desenvolvimento com a finalidade de identificar mães com riscos de ter filhos com DHPN, e assim, prevenir futuras complicações (ALVES, 2022; PEGORARO, 2020).

O diagnóstico laboratorial no pré-natal consiste na determinação do grupo sanguíneo (ABO/Rh) e no exame de anticorpos maternos da classe IgG contra o

antígeno D detectado no soro, independentemente de confirmar ou não a sensibilização prévia da mãe (Santos *et.al.*, 2021; FIOCRUZ, 2023).

O teste direto de antiglobulina (Coombs direto) consiste em garantir a presença de anticorpos maternos que já se conectaram aos glóbulos vermelhos Rh positivos do recém-nascido, para que em caso de aglutinação o teste possa dar um resultado positivo, e se não o teste é negativo (Borgmann *et al.*,2023). A negatividade do teste não exclui a possibilidade de processo hemolítico, pois esse fato está diretamente relacionado à quantidade de imunoglobulinas associadas às hemácias, e um resultado positivo indica que os anticorpos da mãe já foram transferidos para o feto (Melo; Muniz, 2019; Macedo, 2021).

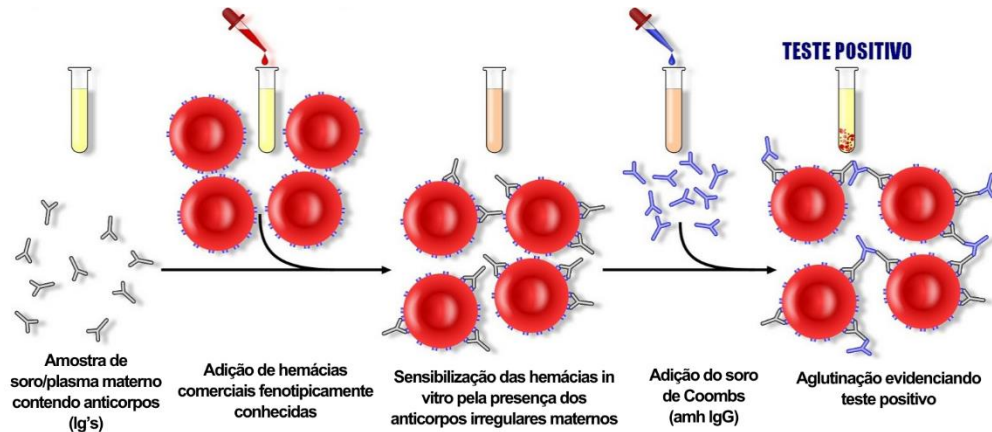
Figura 02: Representação esquemática do teste coombs direto.



Fonte: (Alves, 2022).

O teste indireto de Coombs detecta a presença de anticorpos livres no plasma/soro da mãe, procurando anticorpos irregulares (teste TAI). Isso deve ser feito em todas as gestantes Rh negativas na primeira consulta para descartar possíveis causas de DHPN. Se o teste for positivo, ele detecta anticorpos anti-Rh em mulheres Rh-negativas (Santos *et al.*, 2021). Deve-se ter cautela em gestantes com teste de Coombs indireto negativo, as mesmas devem ser encaminhadas ao Pré-Natal para avaliação da gravidade da hemólise fetal. O Coombs indireto deve ser repetido mensalmente após a 24^a semana gestacional (Cunha *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2021).

Figura 03: Representação esquemática do teste coombs indireto.



Fonte: (Alves, 2022).

A ultrassonografia também pode mostrar sinais de doença como espessamento da placenta e alteração da ecogenicidade, hepatoesplenomegalia com circunferência abdominal fetal, aumento de água e líquido amniótico, formato duplo da bexiga, sopro cardíaco, derrame gástrico ou biliar, ascite ou mesmo hidropisia, mas todos esses são sinais tardios de deficiência de hemoglobina em fetos anêmicos graves (Lima *et al.*, 2020; Macedo *et al.*, 2021).

Em recém-nascidos com suspeita de DHPN, o exame de sangue pode mostrar diminuição da hemoglobina e do hematócrito do bebê, sugerindo anemia; a contagem de reticulócitos costuma ser alta, indicando alta síntese eritropoiética devido à destruição prematura dos eritrócitos, e a dose de bilirrubina total e indireta costuma ser alta, indicando hiperbilirrubinemia por hemólise e aumento dos produtos de degradação da hemoglobina que devem ser metabolizados pelo organismo do RN (Myle, Al-Khattabi, 2021; Schuster, 2021; Costumbrado, 2023).

3.5 Profilaxia

A utilização de imunoprofilaxia pré-natal e pós-natal tem papel crucial na medicina preventiva e demonstrou ser cerca de 99% eficaz, mas a falta de conhecimento, acesso e disponibilidade de entrada adequada afeta as mulheres Rh-D negativas, tornando-as sensibilizadas (Pegoraro, 2020; Cunha *et al.*, 2020).

O pré-requisito para o uso da imunoglobulina anti-Dna (Ig anti-Rho D) na prevenção da aloimunização na gravidez é que a mulher seja Rh negativo, não possua anticorpos anti-D, ou seja, o TAI seja negativo e o suposto pai seja Rh(+) ou indeterminado, para que seja reduzido os riscos materno-fetal, pois a Ig anti-D destrói

as células Rh(+) e impede a formação de anticorpos anti-RhD. A medição dos níveis de anticorpos pode ser realizada após 24 horas e as concentrações séricas máximas são geralmente alcançadas 2-3 dias após a administração (Da Paixão; Oliveira, 2020).

No Brasil, a droga é administrada na 28ª semana de gestação por via intramuscular na dose de 250-300 µg, e 300µg até 72h após o parto (Nardoza, 2018). Quando aplicada de forma correta a eficácia da profilaxia com imunoglobulina anti-D mostra uma taxa de falha de apenas 1,5% (Brasil, 2022).

3.6 Tratamento

As opções de tratamento mais utilizadas para recém-nascidos aloimunizados são a fototerapia e a exsanguineotransfusão. Este último é até agora o único tratamento capaz de eliminar os anticorpos anti-Rh e as hemácias sensibilizadas (Santos *et al.*, 2021; Alves, 2022). O acompanhamento pós-natal é realizado através de alguns exames: ABO, Rh, TAD (coombs direto – teste da antiglobulina direta, bilirrubinas e hematócrito). Os recém-nascidos devem ser acompanhados semanalmente para avaliação dos exames e cerca de 75% deles recebem transfusões durante o acompanhamento. O acompanhamento a longo prazo é feito através dos seguintes exames: HB/hematócrito, reticulócitos, TAD, pesquisa de anticorpos irregulares (FIOCRUZ, 2022).

Mesmo que se conheça o benefício da transfusão de sangue na doença hemolítica Rh, os riscos ainda são elevados, com taxa de mortalidade em torno de 2%, por isso é indispensável avaliar o quadro clínico de cada paciente e realizá-la em diferentes ambientes cujas equipes estão prontas para identificar e abordar seus possíveis efeitos colaterais (Simão *et al.*, 2021; Borgmann *et al.*, 2023).

Quando a descoberta é feita de forma precoce, podem ser evitados métodos de tratamento que causem danos demasiados as mulheres, durante a gravidez quando ao longo da vida, até mesmo problemas fetais. Atrasos e má formações são alguns dos exemplos que podem ser encontrados ainda em estágio inicial, o tratamento intrauterino pode permitir que o recém-nascido tenha uma vida normal (Brasil, 2022).

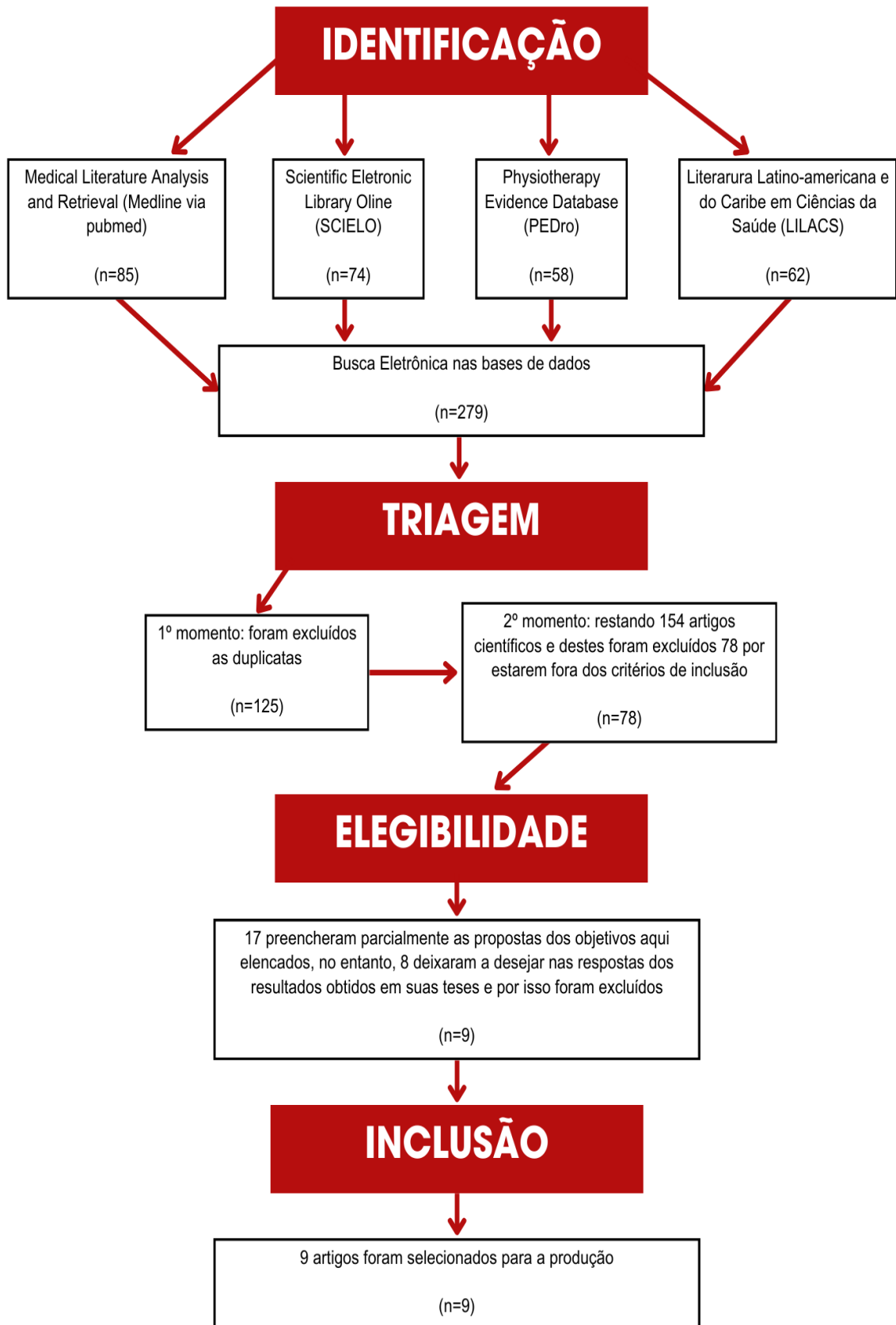
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa, que tem como objetivo uma revisão bibliográfica sobre a Doença Hemolítica do Recém-Nascido, onde propõe mostrar os principais aspectos clínicos, com ênfase no diagnóstico laboratorial. Para a construção da discussão e resultados deste estudo foi realizada a busca de artigos, em revistas científicas atuais e da área de saúde nas plataformas Pubmed, Scielo, PeDro, Lilacs e na plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), publicados em inglês e/português entre os anos de 2018-2023.

Para busca usou-se os seguintes descritores nas bases de dados selecionadas, escritos em inglês e português: “Aloimunização na gravidez”. “Doença Hemolítica do Recém-Nascido”, “Eritroblastose Fetal” utilizados de forma isolada ou combinados entre si, por meio do conector booleano AND que obedecem aos seguintes critérios de inclusão: (1) artigos escritos em inglês e/ou português (2) Artigos científicos publicados em plataformas de saúde de acesso gratuito escritos na íntegra. Como Critérios de exclusão julgou-se (1) Artigos científicos publicados fora do lapso temporal estabelecido neste estudo (2018 a 2023) (2) Artigos científicos cujos resultados não se enquadravam a proposta elencada na temática deste estudo.

Para serem incluídos nesta pesquisa, foram encontrados 279 estudos sobre a temática e após uma breve leitura de título e resumo 125 foram excluídos por serem duplicatas. Em seguida, dos 154 artigos científicos que restaram, 78 foram excluídos por estarem fora dos critérios de inclusão, dos 76 artigos pré-selecionados, 17 preencheram parcialmente as propostas dos objetivos aqui elencados, no entanto, 8 deixaram a desejar nas teses dos resultados obtidos e por isso foram excluídos, restando 9 artigos selecionados para a produção deste estudo, escritos inglês e/ou português relacionados com o tema doença hemolítica perinatal (Eritroblastose fetal), representados abaixo através do fluxograma retirado do modelo PRISMA (2020), traduzido e adaptado para fins didáticos:

Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos.



Fonte: Autor (2023).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos citados abaixo foram resumidos e categorizados em tabela abaixo a fim de identificar as relações entre as fontes pesquisadas, buscando respostas para a questão central desta pesquisa e atendendo aos objetivos estabelecidos. Em seguida, essas sínteses foram comparadas com o referencial teórico que serviu como base para o estudo. Para realizar essa análise, foram considerados os seguintes elementos: título do artigo, autores e ano de publicação, objetivos do estudo e conclusões obtidas. Os resultados dessa análise podem ser visualizados na tabela 05:

Tabela 05 - Resultados dos estudos incluídos.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	CONSIDERAÇÕES
Alves, S.G.R.R 2022	Doença hemolítica perinatal e suas principais ferramentas de diagnóstico laboratorial: Uma revisão de literatura.	Identificar, a partir de uma revisão integrativa da literatura, a eficácia e resultados da utilização do soro antiglobulina humana anti-D na prevenção da patologia chamada Eritroblastose Fetal.	Mesmo sendo a eficácia da imunoglobulina RhD em impedir a sensibilização em indivíduos Rho(D) parcial não seja determinada, concorda-se que elas devam ser candidatas à imunoglobulina Rho(D).
Cunha <i>et al.</i> , 2020	The Importance of Nurse's Guidelines for pregnant women with Perinatal Hemolytic Disease: a integrative review.	Identificar as orientações fornecidas pelo enfermeiro à gestante durante o pré-natal para descrever a influência dessas orientações na construção do conhecimento da gestante portadora da Doença Hemolítica Perinatal.	Apesar dos grandes avanços tecnológicos e da obstetrícia, ainda há uma vasta deficiência de acesso às informações pertinentes ao pré-natal e a patologia abordada por este estudo. Dentre elas, a deficiência na atualização profissional acerca da Doença Hemolítica Perinatal, dificultando a abrangência das medidas profiláticas.
Pegoraro <i>et al.</i> 2020	Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant	Quantificar a "lacuna" mundial entre o número anual de doses de IgG anti-Rh(D) que teoricamente deveriam ser administradas para minimizar o risco de sensibilização ao	Apesar da prática comum de imunoprofilaxia pós-parto em países de rendimento elevado, parece que a imunoprofilaxia pré-natal não está tão difundida como recomendado.

	morbidity and mortality in children.	Rh(D), e o número anual de doses de IgG anti-Rh(D) que são efetivamente administradas.	
Borgmann <i>et al</i> 2023	Doença hemolítica RH do recém-nascido: relato de caso.	Evidenciar a importância do acompanhamento pré-natal, com o intuito de identificar gestantes de risco à isoimunização Rh e prevenir futuras complicações graves ao feto.	Constatou-se a importância da realização de um pré-natal adequado para prevenção de complicações decorrentes da isoimunização Rh através do diagnóstico e manejo específico.
Paixão & Oliveira 2020	A Eficácia da Utilização do Soro Antiglobulina Humana Anti-D na Prevenção da Eritroblastose Feta.	Identificar, a partir de uma revisão integrativa da literatura, a eficácia e resultados da utilização do soro antiglobulina humana anti-D na prevenção da patologia chamada Eritroblastose Fetal.	Mesmo sendo a eficácia da imunoglobulina RhD em impedir a sensibilização em indivíduos Rho(D) parcial não seja determinada, concorda-se que elas devam ser candidatas à imunoglobulina Rho(D).
Santos <i>et al</i> , 2021	Eritroblastose fetal: Atuação do SUS.	Apresentar a revisão da literatura sobre a doença hemolítica perinatal, ressaltando sua importância em termos de saúde pública.	Há uma notável falta de dados sobre esse tópico no Brasil, onde o diagnóstico precoce e a profilaxia são cruciais para melhorar a qualidade de vida dos recém-nascidos. É fundamental a intensificação dos programas de conscientização das gestantes sobre a importância do pré-Natal.
Schuster & Bassani 2021	Doença hemolítica do feto e recém-nascido: Epidemiologia brasileira do período 2011–2020.	Descrever as características das internações pela Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido no Brasil quanto à distribuição por regiões, óbitos e sexo no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2020.	A DHRN é uma importante intercorrência pediátrica, afetando significativamente a saúde infantil no período neonatal, podendo levar a risco de vida se não forem realizadas intervenções adequadas. Sendo assim, com o devido conhecimento da incidência e distribuição nacional dos casos de DHRN, é possível planejar políticas públicas e realocar recursos para prevenção de novos casos.
Juliao <i>et al</i> . 2020	Prevalência e fatores associados aos anticorpos irregulares em gestantes RHD positivas no agreste de Pernambuco.	Identificar a prevalência de anticorpos irregulares em gestantes do grupo sanguíneo RhD positivo no Agreste de Pernambuco.	Devido ao risco desses anticorpos irregulares causarem danos fetais e gerar uma alta probabilidade de abortos, é necessária a criação de um protocolo de acompanhamento a gestantes desse grupo sanguíneo desde o início do período gestacional.

LIMA, <i>et al</i> 2020	Fisiopatologia e a eficácia do diagnóstico laboratorial na prevenção da doença hemolítica perinatal: Uma revisão sistemática.	Descrever a fisiopatologia da Doença Hemolítica Perinatal, bem como ressaltar a importância do diagnóstico laboratorial para a prevenção da doença.	Concluiu-se sobre a necessidade do diagnóstico precoce no período anteparto, com a realização de testes laboratoriais e clínicos, como a classificação da tipagem sanguínea (ABO/Rh) e a pesquisa de anticorpos irregulares, pelo Teste de Coombs, que permitem a identificação de gestantes e fetos de risco, com o intuito de encaminhá-los aos devidos cuidados imunoproláticos.
----------------------------	---	---	---

Fonte: Autor (2023).

Alves (2022) constatou que a doença hemolítica perinatal (DHPN) ocorre quando eritrócitos fetais, que possuem antígenos de superfície diferentes dos presentes na mãe, atravessam a placenta e entram na circulação materna. Após o primeiro contato com esses antígenos eritrocitários, o sistema imunológico da mãe produz anticorpos do tipo IgM, que têm um peso molecular elevado e não conseguem atravessar a placenta. No entanto, em uma exposição subsequente a esses antígenos, ocorre uma produção significativa de anticorpos do tipo IgG, que têm um peso molecular mais baixo e conseguem atravessar a barreira placentária, ligando-se aos eritrócitos do feto. Eritrócitos que acumulam um número suficiente de moléculas de anticorpos são então destruídos no sistema retículo-endotelial do feto ou do recém-nascido.

No estudo feito por Cunha e seus colaboradores (2020) apesar dos avanços tecnológicos significativos na área da obstetrícia, ainda existe uma carência significativa de acesso a informações essenciais relacionadas ao pré-natal e à patologia abordada neste estudo. Uma das principais lacunas é a falta de atualização profissional em relação à Doença Hemolítica Perinatal, o que compromete a eficácia das medidas preventivas.

Corroboram com a autora supracitada, Pegoraro e seus colaboradores (2020) e tiveram em seus estudos uma conclusão desapontadora, pois, segundo eles, embora tenha sido mais de meio século desde a descoberta de um método para evitar a sensibilização materna ao Rh(D) em mulheres Rh(D)-negativas e, conseqüentemente, prevenir a doença Rh(D), os esforços globais para evitar a sensibilização em mulheres Rh(D)-negativas estão aquém do mínimo necessário e

distantes do ideal, existe uma grande disparidade entre a oferta e a demanda de IgG anti-Rh(D) em países de baixa renda e mesmo em países de alta renda, a imunoprofilaxia para prevenir a sensibilização materna ao Rh(D) não atinge o nível ótimo necessário para uma prevenção completa. Observaram que em todo o mundo, a deficiência anual é de mais de 2,5 milhões de doses abaixo do mínimo recomendado pela OMS para a imunoprofilaxia Rh(D).

Borgmann *et al*, (2023), concluíram em seus estudos que a diminuição da incidência de doença hemolítica RhD tornou-se viável com a introdução da imunoglobulina RhD e um cuidado pré e pós-natal eficiente, a HDFN causada por anticorpos anti-D ainda persistiu devido à falta de acompanhamento adequado de grávidas, detecção inadequada de hemorragias feto-maternas em mulheres suscetíveis e à não administração de imunoglobulina anti-Rh quando recomendada, como no caso citado no estudo. Segundo os autores, para prevenir esse problema, é crucial realizar uma avaliação obstétrica e pediátrica abrangente, incluindo anamnese, exame físico e exames complementares em mães e bebês.

Com estudo similar aos citados até o momento as autoras Paixão e Oliveira (2020) entendem que a prevenção da DHRN envolve a administração da imunoglobulina anti-Rh (Anti-D) durante a 28ª semana de gestação e até 72 horas após o parto. Isso bloqueia a produção de anticorpos anti-Rh, evitando a sensibilização da mãe. Para as autoras, embora a erradicação da eritroblastose fetal tenha se tornado viável com a imunoglobulina RhD, ela ainda ocorre devido a um acompanhamento ineficiente das gestantes e à administração tardia da imunoglobulina. Além disso, enfatizaram em seus estudos que a eficácia da imunoglobulina RhD em indivíduos Rho(D) parcial ainda não está definida, mas a administração é recomendada e apesar dos avanços, algumas mulheres Rh-negativas ainda se sensibilizam após o parto de bebês Rh-positivos.

Santos *et al* (2021) constataram que a Eritroblastose fetal representa uma patologia significativa nos dias atuais, resultante da incompatibilidade Rh materno-fetal, frequentemente desencadeada durante a segunda gestação de mães Rh negativas após a isoimunização, fenômeno que, segundo os autores, ocorre quando a mãe é exposta ao antígeno D, levando à produção de anticorpos IgG capazes de atravessar a barreira placentária e atacar as hemácias fetais. Isso resulta em quadros hemolíticos, que podem variar de anemia leve a grave, além de bilirrubinemia e icterícia, entre outros sintomas. Os autores destacam que é essencial promover a

conscientização da população sobre as medidas preventivas e diagnóstico precoce oferecidas pelo SUS, incluindo programas abrangentes de assistência à saúde da mulher que fornecem informações nos primeiros meses de gestação e assistência pré-natal.

Interessante foi a proposta do estudo de Schuster e Bassani (2021) que demonstrou uma estatística sobre a doença no Brasil, onde as internações referentes à DHRN, variaram de 2.242 em 2011 a 3.114 internações, em 2020, totalizando 28.204. A região brasileira com o maior número de internações foi a região Sudeste, que totalizou 13.449 (47,7%), seguida da Nordeste, 7.701 (27,3%), Centro-Oeste, 3.618 (12,8%), Norte, com 1.869 (6,6%) e Sul, 1.567 (5,6%). Os óbitos, foram de 10 em 2011 a 14, em 2020, totalizando 113. Em relação às regiões, temos: Sudeste, com 60 (53,1%), Nordeste, 27 (23,9%), Norte, 13 (11,5%), Centro-Oeste, 7 (6,2%) e Sul, 6 (5,3%). Quanto ao sexo dos pacientes, temos que ocorreram mais internações e óbitos por parte do sexo masculino, 14.144 (50,1%) e 67 (59,3%), respectivamente.

Julião *et al* (2020) fez um estudo epidemiológico transversal que envolveu a coleta de amostras de soro de gestantes de alto risco que eram RhD positivas, e essas gestantes foram caracterizadas por meio de um questionário, nele foram avaliadas 65 gestantes do grupo sanguíneo RhD+. A prevalência de anticorpos irregulares encontrada foi de 4,61% (3/65). Foram encontradas uma predominância de anticorpos irregulares, com uma taxa de 4,61%. Os grupos sanguíneos mais suscetíveis foram os grupos A e O, com uma frequência maior na faixa etária de 16 a 22 anos. Em termos de discussão, a prevalência de anticorpos irregulares em gestantes RhD positivas e a suscetibilidade dos tipos sanguíneos observada neste estudo estão em linha com a literatura existente. No entanto, observaram que os protocolos de saúde geralmente priorizam o monitoramento da aloimunização em gestantes que são RhD negativas.

Os estudos de Lima e seus colaboradores (2020) evidenciam a importância das técnicas de diagnóstico na redução da Isoimunização em mulheres Rh negativas. Esses testes permitem uma avaliação abrangente das pacientes, adaptada às suas necessidades gestacionais. A DHPN, frequentemente causada pela incompatibilidade sanguínea materno-fetal, principalmente relacionada ao fator RhD, destaca a necessidade de examinar o histórico obstétrico, monitorar adequadamente a gravidez e realizar testes clínicos e sorológicos, como tipagem sanguínea ABO/Rh dos pais e

pesquisa de anticorpos irregulares. O estudo ainda sugere que avanços na pesquisa da fisiopatologia e no diagnóstico contribuíram para a diminuição dos casos de DHPN. A administração apropriada e oportuna da Ig anti-D são consideradas eficazes na prevenção da Aloimunização RhD. No entanto, apesar dos esforços, a negligência médica no pré-natal e a administração tardia da Imunoglobulina anti-RhD ainda contribuem para a ocorrência contínua da Eritroblastose Fetal.

A tabela acima mostra que o tema abordado é amplamente discutido, em vários aspectos, tais como a importância do diagnóstico da DHPN, como a sua prevenção. Além disso, dentre os artigos selecionados, nota-se que a busca por uma terapêutica eficaz é constante em pacientes acometidos pelo DHPN, exibindo novas descobertas e ampliando cada vez mais as possibilidades disponíveis.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a DHPN, também conhecida como Eritroblastose Fetal é uma condição rara e grave que afeta o sistema sanguíneo dos bebês antes ou após o nascimento devido à incompatibilidade sanguínea entre a mãe e o feto, frequentemente relacionada ao fator Rh. O diagnóstico precoce desempenha um papel fundamental na sua gestão, testes durante a gravidez, como a tipagem sanguínea e a identificação do fator Rh, são essenciais para identificar riscos. Compreender os aspectos imunológicos é crucial, pois a sensibilização da mãe ao sangue fetal é a principal causa e a prevenção envolve a administração de imunoglobulina anti-D (Rhogam) em situações de risco.

O entendimento dos aspectos imunológicos da doença permite que os profissionais de saúde ofereçam aconselhamento mais preciso às gestantes em risco, incluindo opções de tratamento e cuidados pré-natais adequados. O diagnóstico precoce e o tratamento apropriado melhoram consideravelmente a qualidade de vida dos fetos e recém-nascidos afetados.

Trata-se de uma condição séria que exige atenção cuidadosa durante a gravidez, e uma abordagem multidisciplinar é essencial para prevenir complicações e garantir o bem-estar da mãe e do feto. A pesquisa contínua e a conscientização são cruciais para melhorar os cuidados oferecidos às famílias em risco. Diante disso, é importante educar o público em geral, gestantes e profissionais de saúde sobre os riscos, sintomas e medidas preventivas relacionadas à DHPN, pois, seu estudo desempenha um papel fundamental na proteção da saúde materna e fetal, na prevenção da doença e no progresso da medicina, com o objetivo de proporcionar uma melhor qualidade de vida para aqueles que enfrentam essa condição.

REFERÊNCIAS

ALVES, S. G. R. R.. **Doença hemolítica perinatal e suas principais ferramentas de diagnóstico laboratorial: uma revisão de literatura**. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina), Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande Norte, Natal, 2022. Disponível em: <<https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/50937>> Acesso em: 21 maio 2023.

BRASIL. **Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde**. Departamento de Ações Programáticas. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/03/manual_gestacao_alto_risco.pdf>

BORGMANN, P. *et al.* Doença hemolítica RH do recém-nascido: relato de caso. In: **Congresso Internacional em Saúde**. 2023.

COSTUMBRADO, J; MANSOUR, T; SASSAN GHASSEMZADEH. **Rh Incompatibility**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459353/>. Acesso em: 5 abr. 2023.

CUNHA, T. A. de A.; SANTOS, J. C. C.; SANTANNA, A. N. de; CRUZ, V. V. The Importance of Nurse's Guidelines for pregnant women with Perinatal Hemolytic Disease: na itegrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. e669986184, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.6184. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6184>. Acesso em: 10 set. 2023.

DA PAIXÃO, L.; OLIVEIRA, M. L. **A Eficácia da Utilização do Soro Antiglobulina Humana Anti-D na Prevenção da Eritroblastose Fetal The Effectiveness of the use of the Anti-human Globulin Serum Anti-D on prevention of Erythroblastosis Fetalis**. 2020. Disponível em: <<https://www.senaaires.com.br/wp-content/uploads/2017/05/A-Efic%C3%A1cia-da-Utiliza%C3%A7%C3%A3o-do-Soro-Antiglobulina-Humana-Anti-D-na-Preven%C3%A7%C3%A3o-da-Eritroblastose-Fetal.pdf>>

DATASUS. tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/> . Acesso: 22 maio 2023.

DZIEGIEL MH, KROG GR, HANSEN AT, OLSEN M, LAUSEN B, NØRGAARD LN, BERGHOLT T, RIENECK K, CLAUSEN FB. **Laboratory Monitoring of Mother, Fetus, and Newborn in Hemolytic Disease of Fetus and Newborn**. *Transfus Med Hemother*. 2021 Sep 8;48(5):306-315. doi: 10.1159/000518782. PMID: 34803574; PMCID: PMC8578801.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: **Principais Questões sobre Doença Hemolítica Perinatal**. Rio de Janeiro, 29 abr. 2022. Disponível em:

<<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-doenca-hemolitica-perinatal/>>. Acesso 11 set 2023

JULIÃO, A. V. B., OLIVEIRA, A. H. P., & SOUSA JÚNIOR, E. M. D. **Prevalência e fatores associados aos anticorpos irregulares em gestantes RHD positivas no agreste de Pernambuco**. 2020. Disponível em: <<http://repositorio.asc.es.edu.br/jspui/bitstream/123456789/2924/1/ARTIGO%20FINAL%20TCC%20ANTICORPO%20IRREGULAR.pdf>>. Acesso em: 21 maio 2023.

LIMA, *et al.* Fisiopatologia e a eficácia do diagnóstico laboratorial na prevenção da doença hemolítica perinatal: Uma revisão sistemática. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 05, Ed. 10, Vol. 19, pp. 79-96, 2020.

MACEDO, E. E., LIMA, C. B., COELHO, A. V. D., DE SOUSA CARMO, R. R., DA CRUZ NASCIMENTO, C. L., AMARAL, A. B., & OLIVEIRA, A. T. (2021). Internações hospitalares por doença hemolítica do recém-nascido no estado do Piauí, entre 2014 e 2019. *Research, Society and Development*, 10(17), e45101724240-e45101724240.

MELO *et al.* A Eficácia do Diagnóstico Precoce na Prevenção da Doença Hemolítica Perinatal. **Revista de Farmácia Biologia e Gestão Agrícola**. Paraíba: UNINASSAU, v.15, n.01, p.18-25, jan./mar. 2019

MYLE, A.K., AL-KHATTABI, G.H. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects. *Pediatric health med ther.* 7; 12, 2021.

NARDOZZA LM. **Doença hemolítica perinatal**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). (Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 36/Comissão Nacional Especializada em Medicina (Fetal), 2018.

PEGORARO V, URBINATI D, VISSER GHA, DI RENZO GC, ZIPURSKY A, STOTLER BA, SPITALNIK SL. **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 Jul 20;15(7):e0235807. doi: 10.1371/journal.pone.0235807. PMID: 32687543; PMCID: PMC7371205.

RODRIGUES, A; RIBEIRO, L.. Sistemas sanguíneos, incompatibilidade e procedimentos alternativos à transfusão. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.2, p. 13007-13027, 2021.

SANTOS, E. G.; PEREIRA, J. J.; VILLARINHO, A. C. A. Eritroblastose Fetal: Atuação do SUS. **Episteme Transversalis**, [S.l.], v. 12, n. 2, set. 2021. ISSN 2236-2649. Disponível em: <<http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/2404>>. Acesso em: 21 maio 2023.

SCHUSTER, BFB BASSANI, JPL Cezar, **Doença hemolítica do feto e recém-nascido: epidemiologia brasileira do período 2011–2020**, *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Volume 43, Supplement 1, 2021, Page S283, ISSN

2531-1379, Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.479>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792100626X>). Acesso: 22 maio 2023.

SIMÃO, *et al.* **O Prognóstico de Eritroblastose Fetal em Crianças Prematuras.** Brazilian Journal of Health Review, 4(2), 4602-4618, 2021.