

ERITROBLASTOSE FETAL: MECANISMO DE DESENVOLVIMENTO, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO, PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO.

Laura Bacarolli Crepald
Orientadora: Grazielle Piffer

Resumo

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), ou Eritroblastose Fetal, é uma condição imunológica que resulta na hemólise de eritrócitos fetais devido à presença de anticorpos maternos IgG, gerados pela isoimunização. Essa exposição pode ocorrer por hemorragias materno-fetais durante o parto, espontaneamente ou após intervenções invasivas. Na primeira exposição, a resposta imune é lenta, produzindo anticorpos IgM, que não atravessam a placenta. Em exposições subsequentes, ocorre uma resposta mais rápida com a produção de IgG, levando à hemólise fetal e complicações como anemia, icterícia, insuficiência cardíaca e aborto. O diagnóstico precoce é essencial e envolve a análise do histórico clínico da gestante e exames laboratoriais, como amniocentese e ultrassonografia fetal. A incidência de Eritroblastose Fetal no Brasil é de aproximadamente 5 a 6 casos a cada 1.000 gestantes, evidenciando a importância da vigilância e manejo adequado dessa condição.

Palavras chave: Doença Hemolítica Perinatal (DHPN); Eritroblastose Fetal; Hemólise; Anticorpos IgG; Isoimunização; Hemorragias materno-fetais; Resposta imune; Anticorpos IgM; Anemia; Icterícia; Insuficiência Cardíaca; Aborto; Diagnóstico precoce; Amniocentese; Ultrassonografia Fetal; Incidência; Gestantes.

Abstract

Perinatal Hemolytic Disease (PHD), or Fetal Erythroblastosis, is an immunological condition that results in the hemolysis of fetal erythrocytes due to the presence of maternal IgG antibodies generated by isoimmunization. This exposure can occur due to maternal-fetal hemorrhages during delivery, spontaneously, or after invasive procedures. During the first exposure, the immune response is slow, producing IgM antibodies that do not cross the placenta. In subsequent exposures, a faster immune response occurs, producing IgG antibodies that lead to fetal hemolysis and complications such as anemia, jaundice, heart failure, and miscarriage. Early diagnosis is essential and involves analyzing the clinical history of the pregnant woman and laboratory tests, such as amniocentesis and fetal ultrasound. The incidence of Fetal Erythroblastosis in Brazil is approximately 5 to 6 cases per 1,000 pregnant women, highlighting the importance of proper monitoring and management of this condition.

Keywords: Perinatal Hemolytic Disease (PHD); Fetal Erythroblastosis; Hemolysis; Maternal IgG Antibodies; Isoimmunization; Maternal-Fetal Hemorrhages; Immune Response; IgM Antibodies; Anemia; Jaundice; Heart Failure; Miscarriage; Early Diagnosis; Amniocentesis; Fetal Ultrasound; Incidence; Pregnant Women.

1. Introdução

A Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), ou Eritroblastose Fetal, tem origem imunológica caracterizada pela aglutinação e hemólise dos eritrócitos fetais pelos anticorpos maternos Imunoglobulina G (IgG). Ocorre através da resposta dos anticorpos maternos aos antígenos fetais e é chamada de isoimunização - consequência da exposição do indivíduo a antígenos não próprios, acarretando na formação de anticorpos (BAIOCHI et. al., 2009) -. (SIMÃO et. al., 2021).

Geralmente o sangue materno não tem contato com o sangue fetal, mas pode ocorrer uma hemorragia materno-fetal transplacentária durante o parto, espontaneamente durante a gravidez ou após procedimentos invasivos ou abortos (SHAVER, 2004).

Após a primeira exposição, o organismo materno desenvolve uma resposta imunitária lenta com formação de anticorpos IgM, que não são capazes de ultrapassar a barreira placentária, mas na próxima exposição a resposta secundária é mais rápida e produz anticorpos IgG, capazes de passar para a placenta e acarretar na hemólise das hemácias fetais (URBANIACK, 2006).

A enfermidade é considerada uma condição grave que pode levar a dificuldades como anemia profunda, icterícia neonatal, insuficiência cardíaca e até aborto (ANDRADE et. al., 2020).

Seu diagnóstico precoce é de suma importância para prevenção de complicações e garantia de um melhor prognóstico para o feto, porém, por vezes, este diagnóstico pode ser difícil para os profissionais de saúde, já que os sintomas da doença podem ser inespecíficos e os testes complexos (DOS SANTOS et.al., 2021).

Para realização deste diagnóstico são necessários um estudo minucioso do histórico clínico da genitora e do feto e a realização de exames laboratoriais, como a amniocentese -coleta do líquido amniótico para verificar a presença de anticorpos maternos e a gravidade da anemia fetal- e a ultrassonografia fetal - avaliação da quantidade de líquido amniótico e crescimento fetal- (DA PAZ SILVA FILHO et. al., 2022).

O sangue humano, abrange, em sua composição, glóbulos vermelhos (eritrócitos); glóbulos brancos (leucócitos); plaquetas (plaquetas) e plasma (parte líquida). Após o processo de coagulação sanguínea, é possível verificar a formação de duas porções: o coágulo e o soro sanguíneo, porção líquida (RODRIGUES et al., 2021).

O sangue é decomposto em sistemas, como o ABO, estudado por Karl Landsteiner no início do século XX, engloba os fenótipos A; B; AB e O, com base na presença ou na ausência dos aglutinogênios A e B na superfície dos eritrócitos e das aglutininas anti-A e anti-B no plasma sanguíneo (JUSTINO et. al., 2021).

Esse sistema, por si só, não resolveu todas as questões hematológicas, levando Landsteiner e Wiener a descobrirem o sistema Rhesus (fator Rh), que é composto por mais de 50 antígenos, sendo o antígeno D o principal responsável pela doença Rh, devido à sua alta imunogenicidade (FERNANDES et al., 2021).

No Brasil, a taxa de incidência de Eritroblastose Fetal continua elevada, ocorrendo em aproximadamente 5 a 6 casos para cada 1.000 gestantes (SILVA et. al., 2016).

2. Materiais e métodos

Para execução do trabalho foram realizados levantamentos bibliográficos com buscas retrospectivas, descritivas e exploratórias a partir de descritores como: Eritroblastose Fetal; Doença Hemolítica Perinatal; DHPN; Doença Hemolítica do Recém Nascido; Fator Rh; Sistema ABO; Isoimunização nas bases indexadoras: Google Acadêmico; Scielo; PubMed e Lilacs.

3. Objetivo

O objetivo deste artigo é prover informações sobre a Doença Hemolítica Perinatal, ou Eritroblastose Fetal, englobando tópicos como mecanismo de desenvolvimento, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento, prevenção e prognóstico para recém-nascidos.

4. Mecanismo de Desenvolvimento da Eritroblastose Fetal.

A Doença Hemolítica Perinatal associada ao fator RhD (DHPN-RhD) caracteriza-se como uma patologia imunológica resultante da presença de anticorpos maternos anti-RhD, decorrente da Aloimunização RhD. Estes promovem a destruição das hemácias fetais e neonatais. A anemia e o aumento dos níveis séricos de bilirrubina (quantidade da substância presente no sangue), originados do processo hemolítico exacerbado, constituem os principais determinantes do quadro clínico da patologia. Entre as morbidades mais relevantes associadas à DHPN-RhD é possível citar a anemia; icterícia; encefalopatia bilirrubínica aguda; hidropisia e o óbito (MOLILISON et. al., 1997).

5. Incompatibilidade de Fatores Rh (mãe Rh- / feto Rh+).

A hemólise grave provocada pela incompatibilidade materno-fetal pode gerar manifestações clínicas importantes tanto no período pré-natal quanto pós-natal. Durante a fase intrauterina, a anemia não tratada pode progredir para hidropisia fetal, enquanto a icterícia neonatal, causada pela bilirrubina não conjugada,

pode atingir níveis séricos muito altos, levando à impregnação dos tecidos cerebrais e ao desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica (BRASIL: Ministério da Saúde, 2013).

O sistema Rh apresenta uma alta complexidade e imunogenicidade, consistindo em 50 antígenos relacionados. Contudo, apenas 5 sorotipos estão clinicamente relacionados ao desenvolvimento da Eritroblastose Fetal: D, C, E, c e e (IZETBEGOVIC, 2013) (NARDOZZA et al., 2010) (JUNQUEIRA et al., 2009). Mulheres grávidas com fator RhD negativo que têm filhos RhD positivos podem produzir anticorpos anti-D, mesmo quando a quantidade de sangue incompatível é inferior a 1 ml. Esses anticorpos se ligam às hemácias fetais, provocando a lise celular e resultando em anemia progressiva, que pode até levar ao óbito (GIRELLO, 2002).

6. Manifestações Clínicas.

A DHPN pode se manifestar clinicamente nas formas anêmica, ictérica ou hidrópica, dependendo da gravidade da hemólise, da resposta eritropoética e da predominância de IgG1 ou IgG3 no organismo fetal. O principal problema de saúde para o feto durante o período intrauterino é a anemia (ZAGO et. al., 2013).

A encefalopatia bilirrubínica aguda pode progredir para o Kernicterus, apresentando sintomas como letargia; hipotonia; sucção fraca; hipertonia; hiperextensão do pescoço; opistótono; hipertermia e choro frequente (OLIVEIRA, 2011) (HANSEN, 2011).

Se não for tratada prontamente, a condição pode evoluir para sua forma crônica, resultando em sequelas permanentes, como surdez; atraso no desenvolvimento mental; paralisia cerebral e deficiências motoras. A taxa global de comprometimento neurológico na população é geral pode alcançar cerca de 10% (LIMA et. al., 2007) (WAGLE, 2016).

A icterícia clínica pode ser detectada no exame físico do recém-nascido quando os níveis de bilirrubina indireta atingem entre 5 e 7 mg%, sendo visível inicialmente no rosto e progredindo em direção aos pés. Quando os níveis estão entre 10 e 13 mg%, a icterícia se estende ao tronco, e entre 15 e 20 mg%, a condição já afeta o rosto, tronco e membros (GIRELLO, 2002) (OLIVEIRA, 2011).

7. Aspectos Terapêuticos

A maior parte dos casos de hiperbilirrubinemia indireta, causada pela hemólise decorrente da incompatibilidade materno-fetal, é tratada eficazmente com fototerapia (ALMEIDA, 2012) (ARAÚJO et. al., 2014). Já em situações de anemia fetal grave, pode ser necessária a realização da Transfusão Intrauterina (TIU) durante a gestação e, após o nascimento, uma Exsanguíneotransfusão (EXT) (BRASIL: Ministério da Saúde, 2013).

A fototerapia é recomendada quando há sinais clínicos de icterícia no neonato, com níveis elevados de bilirrubina total, levando-se em consideração: idade gestacional, horas de vida e fatores de risco associados (FIDLARCZYK, 2008).

Essa terapia, embora simples, é altamente eficaz no tratamento da hiperbilirrubinemia neonatal e envolve a exposição direta da pele do recém-nascido despido a uma luz específica (ARAÚJO et. al., 2014). Pode ser realizada em ambiente hospitalar ou doméstico, desde que, no momento da alta, os níveis de bilirrubina estejam controlados e forem descartadas as possibilidades de febre; letargia acentuada; acidose; sepse, hemólise por incompatibilidade imunológica, deficiência de G6PD e níveis de albumina sérica inferiores a 3 mg/dl. (OLIVEIRA, 2011).

A eficácia da fototerapia está diretamente relacionada a fatores como o comprimento de onda da luz, sendo as lâmpadas azuis as mais indicadas, a irradiância espectral e a área do corpo do neonato exposta à luz. Para evitar riscos à saúde do recém-nascido, é fundamental a atenção a alguns fatores: monitorar a hidratação; controlar a temperatura corporal e garantir uso de proteção ocular (BRASIL: Ministério da Saúde, 2013) (ARAÚJO et. al., 2014).

8. Diagnóstico

É recomendável que todas as gestantes realizem a determinação de seu grupo sanguíneo (ABO e Rh) logo no início do acompanhamento pré-natal, ou, preferencialmente, antes. Adicionalmente, a triagem para anticorpos irregulares, por meio do teste de Coombs Indireto, deve ser conduzida na primeira consulta pré-natal (BAIOCHI, 2009).

É igualmente necessário determinar o tipo sanguíneo do pai. Em casos negativos para o antígeno em questão, a gestação e o feto permanecerão sem quaisquer complicações. Entretanto, se o pai for positivo e heterozigoto, ou se o seu tipo sanguíneo for desconhecido, pode-se proceder à genotipagem fetal direta utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) (BAIOCHI, 2009).

Anteriormente, a única forma de determinar o tipo Rh fetal era por meio de procedimentos invasivos, como a amniocentese e a biópsia de vilos coriais, utilizados para a análise genética de células fetais. No entanto, esses métodos apresentam um risco de perda fetal em aproximadamente 1%, além de potencialmente induzirem isoimunização. Em razão disso, esses procedimentos são indicados apenas para casos de gravidez com alto risco de Doença Hemolítica Perinatal, devido ao seu caráter invasivo (BARINI, 2006).

É imprescindível determinar o grau de anemia fetal durante o monitoramento de gestantes isoimunizadas, uma vez que essa avaliação orienta a necessidade de intervenções, como o tratamento intrauterino ou a

antecipação do parto, proporcionando maior sobrevida perinatal e melhor qualidade de vida ao feto afetado após o nascimento (SANTIAGO et al., 2008).

Os métodos invasivos eram, até então, os únicos disponíveis para a avaliação do grau de anemia fetal. A coleta de sangue fetal é considerada o exame padrão-ouro, sendo capaz de quantificar com precisão o nível de anemia, embora envolva os riscos inerentes a procedimentos invasivos. A determinação da concentração de hemoglobina e do hematócrito é realizada por meio da obtenção de uma amostra de sangue do cordão umbilical, coletada por punção guiada por ultrassonografia, e que também permite a intervenção terapêutica imediata, a Cordocentese. (SANTIAGO et al., 2008).

A ultrassonografia pode demonstrar evidências da presença da doença, incluindo espessamento e alterações na ecogenicidade placentária, hepatoesplenomegalia acompanhada de aumento da circunferência abdominal fetal, derrame pericárdico, estomacal ou biliar, aumento da hidrocele e do volume de líquido amniótico, duplo contorno da bexiga, ascite e até mesmo hidropisia. Contudo, todos esses sinais são considerados tardios e geralmente se manifestam em fetos que apresentam anemia severa com déficit de hemoglobina (BAIOCHI, 2009).

9. Tratamento

Quando houver dificuldades na punção vascular em decorrência do posicionamento da placenta, ou na punção do cordão umbilical devido à posição do feto, ou ainda em situações de hidropisia fetal, a transfusão intraperitoneal deve ser utilizada como alternativa (PEREIRA, 2012).

Na fase de estabilização do recém-nascido, pode ser necessária a realização de reanimação cardiovascular, ventilação assistida, drenagem de líquido pleural ou ascítico, bem como a prestação de cuidados intensivos em relação a condições como hidropsia, anemia, hepatoesplenomegalia, púrpura e prematuridade (GREGORY et. al., 2012).

Com o desenvolvimento da ultrassonografia, que possibilita a visualização em tempo real do acesso, a técnica intravascular substituiu a transfusão intraperitoneal. A partir da introdução dessas abordagens, o tratamento tornou-se mais seguro e eficaz, promovendo uma melhoria substancial nos resultados perinatais (PEREIRA, 2012).

A transfusão é indicada nos casos em que não há resposta terapêutica adequada, sendo estabelecidos critérios específicos para sua realização, como a presença de bilirrubina indireta no cordão umbilical, rápido aumento dos níveis de bilirrubina, anemia, hiperbilirrubinemia pós-natal e sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda. A decisão de iniciar a exsanguíneotransfusão é determinada pela urgência em reduzir

os níveis de bilirrubina circulante, de modo a prevenir danos ao sistema nervoso central do recém-nascido (MANOLO et. al., 2004).

10. Profilaxia

Na década de 1960, pesquisas conduzidas em mulheres voluntárias RhD negativo evidenciaram que, ao serem injetadas com hemácias RhD positivo e imunoglobulina G (IgG) anti-D, essas pacientes não desenvolviam anticorpos anti-D. A partir dessas constatações, estabeleceu-se que a administração de IgG anti-D deveria ser realizada em mães RhD negativo após o nascimento de recém-nascido RhD positivo, ou em casos de hemorragia feto-materna ocorrida no momento ou imediatamente após o parto, como estratégia para prevenir a aloimunização materna. Na década de 1970, essa prática foi formalmente incorporada aos programas de saúde pública como medida profilática contra a Doença Hemolítica Perinatal (SCOTT, 2001).

A estratégia preventiva mais eficaz consiste em impedir a formação de anticorpos anti-D em mulheres Rh-D negativas. Esse objetivo pode ser alcançado por meio da administração de uma pequena quantidade de imunoglobulina G (IgG) anti-D, capaz de remover e destruir os eritrócitos fetais Rh-D positivos antes que eles possam sensibilizar o sistema imunológico materno, prevenindo assim a produção de anticorpos anti-D. A profilaxia deve ser utilizada em gestantes Rh-D negativas ou com variante parcial do antígeno D, desde que não apresentem previamente anticorpos anti-D (SILVA, 2011).

A imunoglobulina anti-D, derivada do plasma humano, pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular, com duração de ação equivalente em ambas as modalidades. A administração intravenosa resulta em títulos de anticorpos mais elevados durante a primeira semana, entretanto, após um período de três meses, os títulos atingem níveis semelhantes aos da administração intramuscular (PEREIRA, 2012).

Os doadores de imunoglobulina anti-D são predominantemente mulheres pós-menopáusicas, que foram imunizadas por meio de gestações anteriores, ou homens que se imunizam voluntariamente, mantendo um estado hiperimune por meio de reaplicações regulares de pequenas quantidades de glóbulos vermelhos Rh positivos. Essa abordagem pode apresentar riscos para os doadores, tais como a imunização contra antígenos eritrocitários distintos do D e a possibilidade de infecções por hepatites, além da exigência de submeterem-se a procedimentos de plasmaferese para a coleta da imunoglobulina (BAIOCHI et. al., 2004).

As gestantes RhD negativas que, na avaliação de anticorpos realizada logo na primeira consulta pré-natal, conforme recomendado de forma geral, não apresentarem evidências de isoimunização anti-D devem, na

28ª semana de gestação, receber, por via intramuscular, uma dose de 20 µg de imunoglobulina Rh (FUNG et. al., 2003).

A administração de imunoglobulina anti-D a gestantes Rh negativas durante o terceiro trimestre resulta na redução do risco de sensibilização em até dez vezes. Com a implementação rigorosa da profilaxia, a incidência de aloimunização RhD pode ser diminuída para índices de 1:1000 (BAIOCHI et. al., 2004).

A meia-vida da imunoglobulina é de 24 horas, portanto, a gestante que recebeu a dose na 28ª semana de gestação apresentará níveis reduzidos de anticorpos anti-D no momento da internação para o parto. Caso a análise do sangue do cordão umbilical revele que o recém-nascido é RhD positivo, deve-se proceder com a administração de 300 µg de imunoglobulina dentro de um prazo de até uma semana, sendo preferível que essa administração ocorra dentro de 72 horas (PEREIRA, 2012).

Na hipótese em que a mãe apresenta o fator Rh negativo e o recém-nascido é Rh positivo, a não administração da imunoglobulina dentro do prazo de 72 horas após o parto está associada a uma taxa de sensibilização durante a gestação que varia entre 12% a 16%. Em contraste, a profilaxia administrada no pós-parto reduz essa taxa de sensibilização para uma faixa de 1,6% a 1,9% (FUNG et. al., 2003).

11. Conclusão

O estudo concluiu que a Doença Hemolítica do Recém-Nascido constitui uma condição hemolítica grave, sendo a incompatibilidade pelo fator Rh (D) entre mãe e feto a etiologia mais prevalente. Tal condição pode resultar na morte do bebê durante a gestação ou no período pós-parto, além de provocar lesões significativas no sistema nervoso, incluindo paralisia e surdez. Embora a incidência da Doença Hemolítica Perinatal tenha apresentado uma redução acentuada, especialmente em países desenvolvidos, permanece elevada em função da persistência de determinados fatores. Entre esses fatores, destacam-se as imunizações realizadas durante a gestação, a falha na administração de gamaglobulina anti-D profilática após o parto de recém-nascidos Rh positivos, abortos e outros eventos de sensibilização, como transfusões inadequadas, bem como a administração de doses insuficientes de gamaglobulina anti-D para contrabalançar um significativo estímulo antigênico. Adicionalmente, constatou-se que a hiperbilirrubinemia é mais severa em recém-nascidos, manifestando-se como icterícia neonatal e podendo evoluir para manifestações neurotóxicas. Diante disso, torna-se imperativa a realização de um diagnóstico ágil e a implementação de um tratamento adequado, que pode incluir fototerapia ou exsanguíneotransfusão.

12. Referências bibliográficas

ALMEIDA MFB DC. (2012). Icterícia do recém-nascido com idade gestacional > 35 semanas. Sociedade Brasileira de Pediatria Departamento de Neonatologia.

ANDRADE, Wanneska Nogueira et al. (2020). FATORES ASSOCIADOS À ERITROBLASTOSE FETAL. SEMPESq-Semana de Pesquisa da Unit-Alagoas.

ARAÚJO IRB et. al. (2014). Nursing care of the newborns with neonatal jaundice : an integrative review.

BAIOCHI E, Nardoza LMM. (2009). Aloimunização. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.

BARINI, Ricardo. (2006). Doença Hemolítica Perinatal: Aspectos Atuais. Rev. Ciênc. Méd. 2006; p. 69-74.

BRASIL: Ministério da Saúde. (2013). Icterícia. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 2º ed. Brasília-DF; 2013. p. 59–75.

DA PAZ SILVA FILHO, Paulo Sérgio et al. (2022). Doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal): do diagnóstico ao tratamento. Research, Society and Development.

DOS SANTOS, Elizamara Guimarães et al. (2021). Eritroblastose fetal: Atuação do SUS. Episteme Transversalis.

FIDLARCZYK D FS. (2008). Enfermagem em hemoterapia. 1º ed. Medbook, editor. Rio de Janeiro; 2008. p. 49-55.

FUNG et al. (2003). Prevenção de aloimunização Rh. JOGC. 2003.

GIRELLO, AL kuhn T. (2002). Fundamentos da Imuno-hematologia eritrocitária. Senac. São Paulo; p. 57-116.

GREGORY et al. (2012). Manual de cuidado neonatal: hiperbilirubinemia Neonatal. 7º ed. Philadelphia: Lippincott; 2012. p.304-339.

HANSEN TW. (2011). Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. Dev Med Child Neurol.

IZETBEGOVIC S. (2013). Occurrence of ABO and RhD incompatibility with Rh negative mothers. Vol. 25, Mater Sociomed. 2013. p. 255.

JUNQUEIRA PC et. al. (2009). Hemoterapia clínica. Ed. Roca. São Paulo; 2009. p. 330-342.

JUSTINO, R. G. N. et. al. (2021). Conhecimento sobre a eritroblastose fetal em grupo de gestantes. Revista Multidisciplinar da Saúde.

LIMA GM et. al. (2007). Fatores de risco preditivos de hiperbilirrubinemia neonatal moderada a grave. einstein.

MANOLO, José et al. (2004). Doença Hemolítica do Recém Nascido.

MOLLISON PL et. al. (1997). Haemolytic disease of the Fetus and the Newborn. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 10º ed. Black Well Science Ltd.

NARDOZZA LMM et. al. (2010). Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. Rev Assoc Med Brasil.

OLIVEIRA RAG. (2015). Hemograma: como fazer e interpretar. 2º ed. São Paulo; 2015.

OLIVEIRA RG. (2011) – pediatria. Black Book Editora, editor. Belo Horizonte; 2011. p. 617-20.

PEREIRA, Pâmela do Carmo Mesquita. (2012). Isoimunização Rh materna. Profilaxia, diagnóstico e tratamento: aspectos atuais. Salvador; Universidade Federal da Bahia; 2012.

RODRIGUES, R. F. C. et. al. (2021). Caracterização das classes fenotípicas dos sistemas sanguíneos abo/rh dos acadêmicos da universidade federal de rondonópolis para incentivar à doação sanguínea.

SANTIAGO, Mônica Deolindo et. al. (2008). Cálculo do volume de sangue necessário para a correção da anemia fetal em gestantes isoimunizadas. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2008; p. 196-200.

SCOTT. (2001). Monoclonal anti-D para imunoprofilaxia. Vox Sang, 2001.

SHAVER SM. (2004). Isoimmunization in pregnancy. Critical care nursing clinics of North America.

SILVA, M. L. A. et. al. (2016). Eritroblastose fetal: diagnóstico e aspectos imunológicos.

SIMÃO, M. C. S. A. et. al. (2021). Prognóstico de Eritroblastose Fetal em Crianças Prematuras. Brazilian Journal of Health Review.

URBANIACK SJ. (2006). Alloimmunity to RhD in humans. Transfusion clinique et biologique: journal de la Societe francaise de transfusion sanguine.

WAGLE S. (2016). Hemolytic disease of newborn. Medscape News & Perspective.

ZAGO MA et. al. (2013). Falcão RP PR. Tratado de hematologia. 1º ed. Atheneu E, editor. São Paulo; 2013. p. 59-65.