



DOENÇA HEMOLÍTICA RH DO RECÉM-NASCIDO: RELATO DE CASO¹

Paola Borgmann², Flavia Castilho Pauli³, Janaína Cossetin⁴, Thais Belo Ramos⁵, Prof. Me. Milton Gross Júnior⁶

¹ Pesquisa Institucional desenvolvida pela Liga Acadêmica de Pediatria e Neonatologia do Curso de Medicina da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ.

² Estudante do 7º semestre do Curso de Medicina da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ, Voluntária do Projeto Prematuros; Presidente da Liga Acadêmica de Pediatria e Neonatologia - LAPEN; E-mail: paola.borgmann@sou.unijui.edu.br.

³ Estudante do 7º semestre do Curso de Medicina da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ, Voluntária do Projeto Prematuros; Presidente da Liga Acadêmica de Urgência, Emergência e Trauma - LAUET; E-mail: flavia.pauli@sou.unijui.edu.br.

⁴ Médica Residente em Pediatria do Hospital de Caridade de Ijuí. E-mail: janaina.cossetin@gmail.com.

⁵ Médica Residente em Pediatria do Hospital de Caridade de Ijuí. E-mail: thaisbeloramos@hotmail.com.

⁶ Professor Orientador do Curso de Graduação de Medicina da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ; Médico Pediatra. E-mail: milton.junior@unijui.edu.br.

RESUMO

Introdução: A doença hemolítica Rh ocorre por passagem para a circulação fetal de anticorpos anti-D presentes no plasma de mães sensibilizadas, desencadeando hemólise decorrente da destruição de eritrócitos do feto Rh positivo. **Objetivo:** 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. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, na modalidade de relato de caso clínico. Os dados contidos no trabalho foram obtidos por meio da coleta de informações em prontuário médico do paciente internado no Hospital de Caridade de Ijuí. **Resultados:** relato de caso de um recém-nascido com icterícia evidenciada antes das 24 horas de vida com diagnóstico de isoimunização Rh e suas complicações. **Conclusão:** Constatamos a importância da realização de um pré-natal adequado para prevenção de complicações decorrentes da isoimunização Rh através do diagnóstico e manejo específico.

INTRODUÇÃO

A doença hemolítica do feto e do recém-nascido (HDFN) costuma resultar de incompatibilidade entre os grupos sanguíneos materno e fetal, sendo que as principais etiologias relacionadas são: incompatibilidade sanguínea materno-fetal Rh (D), incompatibilidade ABO e incompatibilidade de outros sistemas de subgrupos (antígenos



irregulares) (Castleman et al., 2021). A respeito da primeira causa, se não diagnosticada, a taxa de mortalidade neonatal é alta, chegando a 24% nos recém-nascidos (SARWAR et al., 2023). Além disso, dados epidemiológicos demonstraram que a ocorrência de negatividade Rh é maior entre os bascos (36%) e está presente em cerca de 15% na população branca e 7% em negros (Aljuhaysh RM et al., 2017).

Na doença hemolítica Rh do recém-nascido, a aloimunização materna de glóbulos vermelhos com anticorpos da classe Imunoglobulina G (IgG) atravessam a placenta para destruir células eritróides fetais que expressam o antígeno envolvido (Castleman et al., 2021). Com isso, o feto desenvolve um mecanismo compensatório de produção de eritropoetina e hemácias, com a elevação dos reticulócitos, dos eritroblastos, devido a eritropoiese extramedular. Assim, quando a destruição eritrocitária é muito elevada, anemia e hiperbilirrubinemia com icterícia se manifestam precocemente e nos casos mais graves, o feto pode evoluir com hidropsia, insuficiência cardíaca, kernicterus e óbito (Júnior et al., 2021).

Desse modo, para prevenir a incidência desta situação, o Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento - PHPN (Ministério da Saúde) recomenda a solicitação da tipagem sanguínea (ABO e Rh) na primeira consulta de pré-natal em todas as gestantes. Além disso, a Atenção Primária em Saúde instituiu a administração de preparações IgG anti-Rh(D) em gestantes sensibilizadas; o que praticamente aboliu esse fenômeno, quando combinada com a profilaxia pós-parto padrão (Pegoraro et al., 2020).

Nesse contexto, faz-se necessário relatar um caso clínico de anemia hemolítica Rh em recém nascido a fim de revisar sua etiologia e apresentação clínica, enfatizando a importância da identificação e manejo de gestantes Rh negativo com coombs indireto positivo, a fim de prevenir os desfechos neonatais adversos inerentes à esta patologia.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, na modalidade de relato de caso clínico. Os dados contidos no trabalho foram obtidos através da coleta de informações em prontuário



eletrônico. O acesso ao prontuário eletrônico foi autorizado pelo Comitê de Pesquisa do Hospital de Caridade de Ijuí. Além disso, o responsável pelo paciente foi orientado sobre o estudo e assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RELATO DE CASO

Paciente W.E.D.S.C., recém-nascido (RN) de G.F.S., 27 anos, quarta gestação, com três partos cesáreos prévios, tipagem sanguínea A negativo, 17 consultas de pré-natal, sorologias não reagentes, pesquisa de streptococcus beta-hemolítico do grupo B positiva, coombs indireto positivo (positivo com 19 semanas de gestação), com diabetes mellitus gestacional, em uso de insulina, ecografias obstétricas sem alterações, não há registro de ecocardiograma fetal ou ecografias morfológicas. Histórico de recém-nascido com data de nascimento em 15/10/2011 com tipagem sanguínea AB positivo, sem registro de aplicação de imunoglobulina anti-D após o nascimento.

W.E.D.S.C. nasceu de parto cesárea, no dia 16/03/2023 às 10h03min, bolsa íntegra, líquido amniótico claro, apresentação cefálica, sem circular de cordão cervical, realizado clampeamento tardio de cordão umbilical e sem necessidade de manobras de reanimação.

RN W.E.D.S.C., sexo masculino, idade gestacional 37 semanas e 4 dias, APGAR 8/9, sem malformações, 3275 gramas, exame físico sem alterações, realizou contato pele a pele, estimulado a amamentação na primeira hora de vida e após período de observação encaminhado para o alojamento conjunto.

Após 10 horas do nascimento, o neonato desenvolveu icterícia importante (zona 4 segundo zona de Kramer) com laboratoriais indicando: reticulocitose (26,7%), coombs direto positivo, tipagem sanguínea A Positivo, hemograma normal, bilirrubina total (33,22 mg/dL), bilirrubina indireta (32,42 mg/dL) e bilirrubina direta (0,80 mg/dL).

Foi iniciada fototerapia dupla (16/03), soroterapia e cadastrado no Gerenciamento de Internações Hospitalares do Estado (Gerint), pois paciente apresentava indicação de



exsanguíneotransusão, procedimento não realizado no hospital no momento. Algumas horas após o diagnóstico, RN iniciou com quadro de pausas respiratórias e queda de saturação, manteve frequência cardíaca acima de 100 bpm, sendo instalado campânula de oxigênio para suporte e encaminhado a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal.

Durante os primeiros 6 dias de internação em UTI Neonatal, paciente não apresentou melhora clínica, com laboratoriais indicando anemia (hemoglobina de 8,3 g/dL) e reticulocitose (28,0%), com piora nos níveis de bilirrubina total (33,65 mg/dL) e bilirrubina indireta de 31,95 mg/dL, apesar do manejo realizado.

O nível de bilirrubina indireta teve diminuição pouco significativa (32,37 mg/dL) em quatro dias de fototerapia tripla intensa na UTI neonatal. Ainda, a hemoglobina caiu para 9,6 g/dl e, portanto, houve necessidade de transfusão de concentrado de hemácias nos dias 21 e 30/03.

Após os seis dias de internação em UTI neonatal, o paciente começou a apresentar melhora clínica e laboratorial gradual, saindo da zona de risco para exsanguíneotransusão e posteriormente fototerapia, recebendo alta no dia 04/04, com um peso de 3375 g. A criança estava estável clinicamente e recebeu alta com os seguintes exames laboratoriais: hemoglobina de 10,9 g/dL, bilirrubina total de 7,95 mg/dL, bilirrubina direta com 0,99 mg/dL e indireta de 6,96 mg/dL.

RESULTADOS

TABELA 1: exames laboratoriais.

DATA	Bilirrubina Total	Bilirrubina Indireta	Bilirrubina Direta	Hemoglobina	Reticulócitos
16/03/23	33,22 mg/dL	32,42 mg/dL	0,80 mg/dL	11,4 g/dl	26,7%
22/03/23	33,65 mg/dL	31,95 mg/dL	1,7 mg/dL	8,3 g/dl	28%
25/03/23	25,46 mg/dL	24,42 mg/dL	1,04 mg/dL	9,6 g/dl	28,4%
03/04/23	7,95 mg/dL	6,96mg/dL	0,99mg/dL	10,9 g/dl	-



DISCUSSÃO

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. Em 1904, Karl Landsteiner descobriu os grupos sanguíneos humanos (sistemas ABO e Rhesus) e os caracterizou usando a lei de Landsteiner, que afirma que os anticorpos correspondentes estão presentes no plasma para cada antígeno de grupo sanguíneo não presente nas hemácias. No entanto, este não é o caso do antígeno rhesus – antígeno D (Renske et al., 2022).

Normalmente, os anticorpos anti-D estão ausentes em indivíduos Rh positivos (+) e Rh negativos (-), mas quando os indivíduos Rh- são expostos ao antígeno D, eles começam a secretar os anticorpos correspondentes. Portanto, a presença de antígenos D e anticorpos anti-D na mesma pessoa pode levar à aglutinação de hemácias e hemólise, que é a base da incompatibilidade Rh. (Myle et al., 2021).

Dessa forma, no Brasil, a ocorrência de RhD negativo é variável nas regiões e a prevalência depende, entre outros fatores, da frequência do fenótipo RhD negativo na população. Posto isso, estima-se que a aloimunização materno-fetal afete cinco a cada mil nascidos-vivos, sendo que sem a imunoprofilaxia correta, 17% das gestantes serão aloimunizadas após a primeira gestação (MS, 2019).

Acerca disso, a aloimunização é o processo em que um indivíduo sem um antígeno específico de um grupo sanguíneo é exposto ao antígeno e responde produzindo anticorpos específicos (Renske et al., 2022). Com isso, quando uma mãe Rh negativa é exposta ao antígeno Rh D, o antígeno D é percebido como uma ameaça externa semelhante à forma como bactérias e vírus são percebidos. Isso leva a uma série de ativações de vias imunogênicas que culminam na produção de anticorpos anti-D maternos (COSTUMBRADO et al., 2022).

Nesse sentido, uma parteira francesa descreveu a Incompatibilidade Rh pela primeira vez em 1609, no entanto, foi somente na década de 1950 que a causa subjacente foi esclarecida (Myle et al., 2021). Desse modo, existem duas causas principais responsáveis pela doença hemolítica



Rh. A primeira é a exposição de uma gestante Rh negativa a eritrócitos fetais Rh positivos devido a hemorragia fetomaterna durante a gravidez secundária a parto normal, aborto espontâneo ou induzido, gravidez ectópica, placenta prévia, procedimentos obstétricos invasivos (cordocentese, amostragem de vilosidades coriônicas, amniocentese), versão cefálica externa e a segunda através da transfusão sanguínea (Dziegiel et al., 2021).

Geralmente, nenhum efeito é observado na primeira gestação para a doença mediada por Rh-D, pois a Imunoglobulina M (IgM) é um grande pentâmero que não pode atravessar a barreira placentária. No entanto, durante as gestações seguintes, a exposição subsequente de apenas 0,03 mL de células Rh-positivas pode levar à formação de imunoglobulinas anti-D IgG, que atravessam a placenta livremente e se ligam aos glóbulos vermelhos fetais contendo antígeno da superfície D (SARWAR et al., 2023).

Conseqüentemente, essas células revestidas de anticorpos são reconhecidas pelo sistema reticuloendotelial fetal, e a destruição dessas células causa a liberação de grandes quantidades de bilirrubina na circulação fetal. Durante o período pré-natal, as enzimas de conjugação materna removem o excesso de bilirrubina, mas após o nascimento, devido à insuficiência precoce da atividade enzimática da glucuroniltransferase, os neonatos podem apresentar icterícia e anemia hemolítica grave (Renske et al., 2022).

Embora o primeiro bebê geralmente não seja prejudicado, os anticorpos podem causar doença hemolítica em bebês RhD positivos subsequentes (Okwundu et al., 2013). Em vista disso, o primeiro passo na avaliação é a determinação do tipo sanguíneo Rh em todas as mulheres grávidas, de acordo com as recomendações da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF) (SARWAR et al., 2023).

Se uma mulher for Rh positiva, não há necessidade de mais testes. Porém, se a mulher for Rh negativa, o segundo passo é a determinação da presença de anticorpos anti-D no soro materno, inicialmente por um teste qualitativo de roseta e posteriormente por um teste quantitativo de Kleihauer-Betke. Este é um teste confirmatório para quantificar os títulos de anticorpos, especialmente em grandes hemorragias (>30ml de sangue) recomendado pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) (SARWAR et al., 2023). Ainda,



um teste de Coombs Indireto é usado para confirmar se os títulos de anticorpos são positivos. Esse título deve ser inferior a 1:16, um nível maior requer uma amniocentese em série iniciada em 16-20 semanas para determinar o status Rh fetal (CASTLEMAN et al., 2020).

Além disso, o teste de anticorpo negativo materno requer o teste de Rh paterno. Se o pai for Rh negativo, não serão necessários mais testes. Ao contrário, se o pai for Rh positivo heterozigoto, há 50% de chance de o feto ser Rh negativo ou positivo. Portanto, nesses casos ou quando o agrupamento Rh paterno não é possível, a genotipagem RhD fetal é necessária por métodos não invasivos ou por técnicas invasivas (SARWAR et al., 2023).

Sendo assim, a genotipagem não invasiva de RHD fetal pode ser feita nas primeiras 12 semanas de gravidez ao coletar uma amostra de sangue materno, com especificidade e sensibilidade de 93% e 100%, respectivamente. Mas, a amniocentese, a qual é retirada uma amostra do líquido amniótico, é o procedimento invasivo padrão ouro para analisar o DNA fetal e assim elaborar um plano de tratamento futuro (SARWAR et al., 2023).

Após a avaliação inicial, faz-se necessário o monitoramento da gravidez para intervenção clínica obstétrica e pediátrica. Quanto ao neonato, a tipagem sanguínea (ABO e D) e o teste direto da antiglobulina - Coombs direto, devem ser realizados logo após o nascimento (Júnior et al., 2021). Embora o monitoramento laboratorial seja uma ferramenta importante para prever um risco potencial, não pode prever com certeza a gravidade clínica do feto (Renske et al., 2022).

Diante do exposto, é recomendada a imunoprofilaxia com 300mcg de imunoglobulina anti-D, para mães RhD-negativas de primeira gestação em 28 ou 30 semanas de gravidez. Também deve ser indicada imunoglobulina, dentro de 72 horas, após abortamento, gestação ectópica, gestação molar, sangramento vaginal ou após procedimentos invasivos, quando o pai é Rh+ e a mãe é Rh- (ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE, 2017). Com isso, reduziu a taxa de aloimunização de 17% para menos de 1% (COSTUMBRADO et al., 2022).

Do mesmo modo, as gestantes com teste de coombs indireto positivo na segunda ou gestação seguinte, devem ser encaminhadas ao pré-natal de alto risco para acompanhamento, no qual se



determinará a intensidade da hemólise provocada no feto e poderão ser indicados procedimentos invasivos com maior brevidade (SARWAR et al., 2023). Além disso, sem uma detecção pré-natal apropriada e um programa de tratamento, até 50% dos casos de aloimunização não tratados resultarão em morte ou danos neonatais (Illanes SE, 2023).

Atualmente sabe-se que, desde a descoberta da HDFN mediada por anti-D nas décadas de 1950, o manejo progrediu muito, tornando-a uma doença rara, ao passo que reduziu drasticamente a mortalidade perinatal por intervenção oportuna e correta. Apesar de todas essas melhorias, a HDFN ainda não foi erradicada e a aloimunização em mulheres RhD-negativas ainda tem uma incidência estimada de 0,3 a 1,3% (Renske et al., 2022).

No caso relatado, a mãe havia sido rastreada para anticorpos irregulares no início da gravidez apresentando resultado negativo, porém, o coombs indireto foi positivado com idade gestacional de 19 semanas e não consta em caderneta de saúde da gestante nenhum encaminhamento para avaliação complementar ou orientação sobre os riscos ao recém-nascido.

Em geral, a doença hemolítica do recém-nascido induzida por anti-D é rara, no entanto, alguns casos podem ser críticos o suficiente para exigir exsanguineotransfusão (Júnior et al., 2021). O RN do relato apresentou icterícia neonatal nas primeiras 24 horas de vida, sendo classificado como zona de alto risco segundo o Nomograma de Bhutani, com indicação de exsanguineotransfusão.

Nesse contexto, a HDFN é um distúrbio hemolítico que afeta principalmente fetos Rhesus positivos (Rh+) e RN de mães Rhesus negativos (Rh-), como visto anteriormente (Myle et al., 2021). Diante disso, a resposta fetal ao antígeno passado pela mãe pode ser suficiente para destruir as hemácias fetais e levar à hemólise, acarretando na capacidade do sangue de transportar oxigênio para os órgãos e tecidos do bebê. À medida que os glóbulos vermelhos se decompõem, forma-se uma substância chamada bilirrubina indireta e, por consequência, icterícia neonatal e complicações daí decorrentes (Nassar GN et al., 2022). Nosso paciente apresentou um quadro de anemia grave devido à hemólise com indicação em dois momentos



da realização de transfusão de concentrado de hemácias devido a gravidade clínico-laboratorial durante internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

A gravidade da doença no feto depende de vários fatores, incluindo a quantidade e força do anticorpo produzido pela mãe e a idade gestacional do feto (DE WINTER et al., 2023). Aliás, a anemia hemolítica grave pode levar a uma insuficiência cardíaca de alto débito/isquemia miocárdica. Como o sistema cardíaco tenta, sem sucesso, acompanhar as demandas de fornecimento de oxigênio, o miocárdio torna-se disfuncional, podendo resultar em derrames, edema e ascite devido ao aumento da pressão hidrostática. Dessa maneira, a combinação de acúmulo de líquido em pelo menos dois compartimentos extravasculares é chamada de hidropisia fetal e é uma condição extremamente grave que pode ocorrer (Nassar GN et al., 2022).

No RN também pode acontecer de que a bilirrubina não conjugada (bilirrubina indireta e lipossolúvel) tenha a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e causar kernicterus. O risco de kernicterus é maior com níveis de bilirrubina indireta superiores a 20 ou níveis crescentes, apesar da fototerapia. Desse modo, o RN pode se apresentar com letargia, seguido de dificuldade respiratória e diminuição dos reflexos tendinosos profundos. Visando a prevenção, o manejo correto e a pronta admissão do tratamento são importantes em pacientes de alto risco com bilirrubina indireta elevada (Nassar GN et al., 2022).

Entre as medidas terapêuticas, a mais utilizada é a fototerapia. Desse modo, ela é um tratamento baseado na interação da irradiação eletromagnética da luz com os tecidos biológicos, de modo a agir na conversão da bilirrubina indireta em uma substância solúvel mais facilmente excretada. Com isso, a fototerapia é uma intervenção eficaz e segura para tratar e prevenir a hiperbilirrubinemia grave (Renske et al., 2022).

Já a exsanguineotransfusão, procedimento mais invasivo, foi o primeiro tratamento de sucesso para a icterícia neonatal grave em situações onde há risco maior de neurotoxicidade, contribuindo para a diminuição da morbimortalidade em recém-nascidos com doença hemolítica perinatal (Darlene et al., 2023). Nesse tratamento, o sangue do neonato é retirado em pequenos volumes, aproximadamente de 5 a 10 ml por vez e substituído por sangue



compatível, diminuindo a quantidade dos eritrócitos sensibilizados, e de bilirrubina, corrigindo a anemia e prevenindo encefalopatia e insuficiência cardíaca (WONG et al., 2006).

Além disso, a transfusão simples de hemácias pode ser necessária em pacientes com anemia moderada a grave (hematócrito entre 25 e 35% e/ou sintomas atribuíveis à anemia) em que exsanguineotransfusão não está disponível. Ainda, a terapia de imunoglobulina pode ser usada em lactentes com anemia mais grave e/ou hiperbilirrubinemia se a exsanguineotransfusão não estiver prontamente disponível (Darlene et al., 2023).

Por conseguinte, as possíveis consequências e complicações da HDFN podem ser prevenidas através do adequado pré-natal, avaliação clínica neonatal nas primeiras 24 horas de vida, por meio da anamnese, exame físico e exames laboratoriais, e manejo correto com tratamento oportuno (Júnior et al., 2021).

Por fim, o paciente do caso relatado, após o manejo realizado durante internação recebeu alta hospitalar com 19 dias de vida, sem evidências clínicas de déficits neurológicos, porém restam ainda lacunas quanto à sua evolução e crescimento normal, as quais irão exigir acompanhamento sistemático especializado.

CONCLUSÕES

A redução de ocorrência da doença hemolítica por RhD tornou-se possível desde o advento da imunoglobulina RhD e assistência pré e pós natal efetiva e adequada. Entretanto, HDFN por anti-D ainda é uma problemática devido à déficits no acompanhamento das gestantes, a inadequada detecção da hemorragia feto-materna em gestantes suscetíveis e a não administração da imunoglobulina anti-RH quando indicada, como foi a hipótese descrita nesse caso.

Para evitar o desenvolvimento dessa patologia, é necessário uma investigação obstétrica e pediátrica por meio da anamnese, exame físico, exames complementares da mãe e do feto ou recém-nascido. Portanto, fica claro que a triagem parental universal de Rh e o tratamento



profilático com imunoglobulina Rh reduzem significativamente as taxas de morbimortalidade neonatal.

PALAVRAS-CHAVE:

Pré-natal; Hemólise; Hiperbilirrubinemia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Me. Milton Gross Júnior pelas leituras e comentários, além de colaborar na versão final deste texto. Ademais, obrigada pelo constante estímulo teórico e disponibilidade, além de todo o apoio fornecido no desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

Aljuhaysh RM, El-Fetoh NMA, Alanazi MI, Albaqawi AS, Alanazi WM, Alanazi NS, Alanazi RM, Alanazi AM, Alnemer EM, Alenezi RA, Alabdullatif TK, Alanazi RA, Alanazi SS, Alsultan KS, Alanazi IM, Alsunayni DS. Maternal-fetal Rhesus (Rh) factor incompatibility in Arar, northern Saudi Arabia. *Electron Physician*. 2017 Dec 25;9(12):5908-5913. doi: 10.19082/5908. PMID: 29560141; PMCID: PMC5843415.

CASTLEMAN, James S.; KILBY, Mark D. Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenatal Diagnosis*, [s. l.], v. 40, n. 9, p. 1099–1108, 2020. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.5674>. Acesso em: 5 abr. 2023.

Castleman, JS, Moise, KJ, Jr e Kilby, MD (2021), Terapia médica para atenuar a anemia fetal na aloimunização materna grave de glóbulos vermelhos. *Br J Haematol*, 192: 425-432. <https://doi.org/10.1111/bjh.17041>.



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

Darlene A.C, & Tim B., & M.D., UPTODATE. [S. l.], 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/alloimmune-hemolytic-disease-of-the-newborn-postnatal-diagnosis-and-management?search=doen%C3%A7a%20hemol%C3%ADtica%20do%20rec%C3%A9m-nascido&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H15. Acesso em: 7 abr. 2023.

DE WINTER, Derek P. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. BMC Pregnancy and Childbirth, [s. l.], v. 23, n. 1, 2023. Disponível em: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-05329-z>. Acesso em: 7 abr. 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.

EM QUE SITUAÇÕES E MOMENTO DA GESTAÇÃO UMA MULHER RH NEGATIVO DEVE RECEBER IMUNOGLOBULINA ANTI-RH? – BVS ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE. [S. l.], 2017. Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/em-que-situacoes-e-momento-da-gestacao-uma-mulher-rh-negativo-deve-receber-imunoglobulina-anti-rh/>. Acesso em: 7 abr. 2023.

Illanes SE. Management of haemolytic disease of the foetus & newborn: steps to improve the outcomes. Indian J Med Res. 2023;138(1):11-2. PMID: 24056550; PMCID: PMC3767253.

Júnior, Dioclécio, C. et al. Tratado de pediatria. v.1 . Disponível em: Minha Biblioteca, (5ª edição). Editora Manole, 2021.



MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL (DHPN). [S. l.], 2019. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/doenca-hemolitica-perinatal-dhpn/>. Acesso em: 9 abr. 2023.

Myle AK, Al-Khattabi GH. Doença Hemolítica do Recém-Nascido: Uma Revisão das Tendências e Perspectivas Atuais. *Saúde Pediátrica Med Ther* . 2021;12:491-498. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S327032>.

Nassar GN, Wehbe C. Eritroblastose fetal. [Atualizado em 27 de junho de 2022]. In: State Pearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): State Pearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/>

Okwundu CI, Afolabi BB. Anti-D intramuscular versus intravenoso para prevenir a aloimunização Rhesus durante a gravidez. *Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas* 2013, Edição 1. Art. Nº: CD007885. DOI: 10.1002/14651858.CD007885.pub2. Acesso em 07 de abril de 2023.

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.

Renske M. van 't Oever ,Carolien Zwiers,Derek de Winter, Masja de Haas, Dick Oepkes, Enrico Lopriore. IDENTIFICATION AND MANAGEMENT OF FETAL ANEMIA DUE TO HEMOLYTIC DISEASE. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2022.2138853>. Acesso em: 5 abr. 2023.

SARWAR, Ayesha; DIVYASWATHI CITLA SRIDHAR. Rh-Hemolytic Disease. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560488/>. Acesso em: 5 abr. 2023.