

GENI RODRIGUES LOIOLA

LEVANTAMENTO ESTATÍSTICO DE PARTURIENTES
NA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND
EXPOSTAS A ISOIMUNIZAÇÃO Rho(D).

Trabalho apresentado como
requisito final ao curso
de Especialização em Hema
tologia e Hemoterapia.

Convênio UFC-MEC-BID III

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Fortaleza - Ceará
1987

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos:

Aos mestres José Murilo Martins, Helena Pitombeira' e Orlando Rodrigues Campos, pela ampliação dos meus conhecimentos.

As doutoras Marfisa Neves Fujita e Suely Belfort ' Prata de Moura, devo a vocês, todo o êxito que este trabalho possa ter.

Ao diretor da Maternidade Escola Assis Chateaubri-' and (MEAC), Francisco das Chagas Oliveira, sem o seu apoio este trabalho não teria sido realizado.

Aos técnicos do Centro Obstétrico da MEAC, por a ajuda dada na realização deste trabalho.

Aos meus colegas do curso pelo convívio agradável.

A minha querida mãe que'
plantou em mim o interes
se por o saber.

A compreensão e incentivo
do meu marido e o carinho
da minha filha Marcela.

Í N D I C E

I - INTRODUÇÃO

II - MATERIAL E MÉTODOS

III - RESULTADOS

IV - DISCUSSÃO

V - CONCLUSÃO

VI - SUMMARY

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- I - INTRODUÇÃO
- II - MATERIAL E MÉTODOS
- III - RESULTADOS
- IV - DISCUSSÃO
- V - CONCLUSÃO
- VI - SUMMARY
- VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LEVANTAMENTO ESTATÍSTICO DE PARTURIENTES NA MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND (MEAC) EXPOSTAS A ISOIMUNIZAÇÃO Rho(D).*

Geni Rodrigues Loiola **

Foi feito o estudo imunohematológico em 367 mulheres na MEAC por ocasião do atendimento obstétrico.

Obteve-se 61,5% de mulheres Rh negativo, D^u negativo não sensibilizadas, que tiveram filhos Rh positivo ou aborto, onde a profilaxia da isoimunização Rho(D) se impunha.

Estes resultados extrapolados para uma média de atendimentos mensal de 1080 casos, nos levou a um cálculo das necessidades de 95 doses de imunoglobulina G anti-D.

Esses resultados devem ser corrigidos, uma vez que para o grupo analisado foi drenado um maior nº de pessoas Rh negativo.

* Trabalho realizado no BANCO DE SANGUE DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND (MEAC).

** Farmacêutica-Bioquímica da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará é aluna do curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

1 - INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do fator Rho(D) em 1940 por Laudsteiner e Wiener (35, 48, 49, 51, 55) e da patogenia da doença hemolítica perinatal (DHPN) em 1941 por Levine e Stetson (20, 36, 39, ' 46, 64), que sucessivos estudos tem sido realizados sobre a causa, a evolução, a terapêutica e a profilaxia desta doença.

A doença hemolítica perinatal (DHPN) pode surgir em consequência da presença de anticorpos imunes do sistema ABH, Rh e de outros sistemas como: Kell, Duffy, etc., na circulação materna (28). A maior frequência da doença está relacionada com a incompatibilidade materno-fetal do sistema ABH, porém a incompatibilidade Rh se reveste de maior importância clínica por apresentar comumente formas mais graves da doença. O restante é de ocorrência rara (2%) (33, 62).

Mulheres Rh negativo, D^u negativo, quando expostas através de transfusão terapêutica ou transfusão feto-materna ao antígeno D (hemácias Rh positiva) podem-se tornar isoimunizadas, produzindo anticorpos anti-Rh, inicialmente do tipo IgM (estímulo, primário) e posteriormente através de um estímulo secundário, do tipo IgG. Os anticorpos IgG são capazes de atravessar a barreira placentária, fixando-se aos sítios antigênicos D específicos, das hemácias fetais, conduzindo a hemólise levando a uma anemia, instaurando-se assim quadros de Doenças hemolítica perinatal (4 , 15, 16, 48, 50, 51, 54, 57, 59, 64).

A hemorragia feto-materna se processa principalmente durante o parto, dada a ruptura das vilosidades coriônicas, ocorrendo um sangramento em maior volume, podendo ser suficiente para desencadear uma resposta imune primária (46).

Os mais modernos recursos diagnósticos e terapêuticos que dispomos são: A espectrofotometria seriada do líquido amniótico , a plasmaferese em diversos graus de agressividade, a transfusão intra-uterina e finalmente a exsanguíneo transfusão. Todos estes recursos são susceptíveis de graves consequências para o feto ou

para o recém-nascido, portanto a melhor conduta seria a profilaxia e não a terapêutica da doença.

Os caminhos da prevenção começaram a surgir na década de 60 concomitantemente com Clark e Finn na Inglaterra, e Gorman, Pollack e Freda nos Estados Unidos, pela administração passiva de anticorpos anti-D, em puérperas Rh negativo e D^u negativo não sensibilizadas que tivessem filhos Rh positivo ou Rh negativo com variante D^u positivo (4, 21, 22, 23, 39, 46, 49).

Somente em 1968 foi que a dose de imunoglobulina G anti-D foi padronizada e liberada comercialmente, sendo capaz de proteger 98% das mães Rh negativo não sensibilizadas com filho Rh positivo quando administrada na maioria das vezes até 72 horas após o parto ou aborto (5, 7, 15, 21, 22, 23, 31, 34, 64).

O objetivo deste trabalho é mostrar os índices de puérperas, na MEAC, expostas ao risco de isoimunização Rho(D), por estas não serem submetidas a uma adequada rotina profilática.

II - MATERIAL E MÉTODOS

Foram englobadas no presente estudo, puérperas admitidas na MEAC, por ocasião do atendimento obstétrico, no período de 01 a 28 de fevereiro de 1987.

O estudo imunohematológico destas pacientes, foi realizado no Banco de Sangue da própria Maternidade, onde as amostras foram colhidas sem nenhum critério fixo de escolha, salvo alguns casos de parturientes Rh negativo acompanhada no pré-natal.

O estudo imunohematológico das parturientes constava de tipagem sanguínea ABO, pelo método direto de Beth Vicent e a prova reversa de Simonin realizadas em tubos (1). A tipagem Rh pelo método de Wiener e quando necessário realizava-se a pesquisa da variante D^u pelo método da antiglobulina, usando-se oxalato (2). Todos os reagentes usados era de procedência BASCA.

Para a pesquisa de anticorpos irregulares no soro da paciente (Teste de Coombs indireto), foi usado o painel de triagem e identificação, se necessário, de procedência BASCA.

Para o recém-nascido foi colhido sangue do cordão umbilical oxalatado, onde foram realizados as seguintes triagens: ABO e Rh tipagem da variante D^u (quando necessário) e Teste de Coombs direto (2).

Para se estabelecer o grupo controle fora levantado os grupos sanguíneos e fator Rh em prontuários de gestantes que foram acompanhadas na MEAC, no período de dezembro de 1986 a 15 de maio de 1987.

Foi feita uma análise estatística descritiva.

III - RESULTADOS

Foram estudadas 367 parturientes que tiveram partos normais, cesarianas e abortos com os seus respectivos recém-nascidos, temos as suas classificações sanguíneas na TABELA I.

Observa-se na TABELA VI, ilustrado no gráfico 1, que o nº de partos e abortos realizados na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) nos meses de janeiro/abril de 1987, apresentaram pequenas variações, podendo-se considerar, para referido período, um número médio de 1081 parturientes. Em relação ao mês de fevereiro' de 1987, quando registrado 1013 partos/abortos, foi considerado ' uma amostra de 367 parturientes correspondendo a 36,2% deste to tal.

Pode-se verificar na TABELA III e gráfico 2 que das 367 parturientes estudadas, 85,8% são Rh positivo, enquanto que 14,2% ' Rh negativo e D^u negativo. Estimou-se baseado no nº médio acima ci tado, que mensalmente pelo menos 154 parturientes Rh negativo e D^u negativo dão entrada na MEAC, sendo ou não necessário, o uso de imu noglobulina G anti-Rho(D).

A tabela IV e o gráfico 3 mostra as parturientes Rh negativo com variante D^u negativo, segundo a condição sanguínea do recém - nascido e aborto, o resultado do teste de Coombs indireto em núme-ro absoluto e percentuais, determinando-se a necessidade ou não do uso da imunoglobulina G anti-Rho(D). De acordo com estes dados, es timou-se que, mensalmente 61,5% das parturientes Rh negativo e D^u negativo na MEAC necessitam tomar JgG anti-Rho(D), e que esta Ma - ternidade deve dispor, todo mes, de no mínimo 95 doses de imuno- globulina, para atender às parturientes que para ali se encaminham

Na TABELA V, verifica-se os tipos de anticorpos irregulares' encontrados em 3 parturientes com teste de Coombs indireto positi- vo.

As TABELAS II, VII contém dados relativos à classificação ' sanguínea de gestantes que fizeram pré-natal na MEAC, de 1º de de- zembro de 1986 a 15 de maio de 1987.

T A B E L A I

Classificação sanguínea de parturiente e recém-nascidos da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), estudados no período de 1 a 28 de fevereiro de 1987.

Classificação sanguínea	Parturientes		Recém - nascidos	
	Nº	%	Nº	%
O	178	48,5	117	56,0
A	156	42,5	70	33,5
B	25	6,8	16	7,6
AB	08	2,2	06	2,9
TOTAL	367	100,0	209	100,0

T A B E L A II

Classificação sanguínea das gestantes que fizeram pré-natal na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) no período de 01 dezembro de 1986 a 15/maio de 1987.

Classificação sanguínea	Gestantes	
	Nº	%
O	1153	52,4
A	772	35,1
B	222	10,1
AB	53	2,4
TOTAL	2200	100,0

T A B E L A III

Classificação sanguínea de parturientes da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) estudadas no período do 01 a 28 de fevereiro de 1987.

Classificação Sanguínea		P A R T U R I E N T E S	
		Nº Absoluto	%
Rh positivo	Rh positivo	308	84,2
	Rh negativo	06	1,6
	D ^u positivo		
Rh negativo e D ^u negativo		52	14,2
T O T A L		367	100,0

T A B E L A IV

Classificação das 52 parturientes na amostra, que apresentam fator Rh negativo com variante D^u negativo e necessidade do uso de imuno globulina G anti-D.

CONDIÇÃO	P A R T U R I E N T E S			USO DE IMUNOGLOBULINA G ANTI-D
	Coombs indireto	Nº	%	
Filho Rh positivo	Positivo	3	5,8	Não
	Negativo	24	46,1	Sim
Filho Rh negativo com D ^u negativo	Negativo	17	32,7	Não
Aborto	Negativo	8	15,4	Sim

T A B E L A V

Tipos de anticorpos encontrados na amostra das 52 parturientes Rh negativo com variante D^u negativo e Coombs indireto positivo.

Parturientes Nº	Anticorpos irregulares
01	Anti - D
02	Anti - D + Anti - C
03	Anti - D + anticorpos frio não identificado

T A B E L A VI

Número de partos e abortos realizados na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), nos meses de janeiro/abril de 1987.

Meses	Nº de partos e abortos
Janeiro	1.122
Fevereiro	1.013
Março	1.180
Abril	1.008

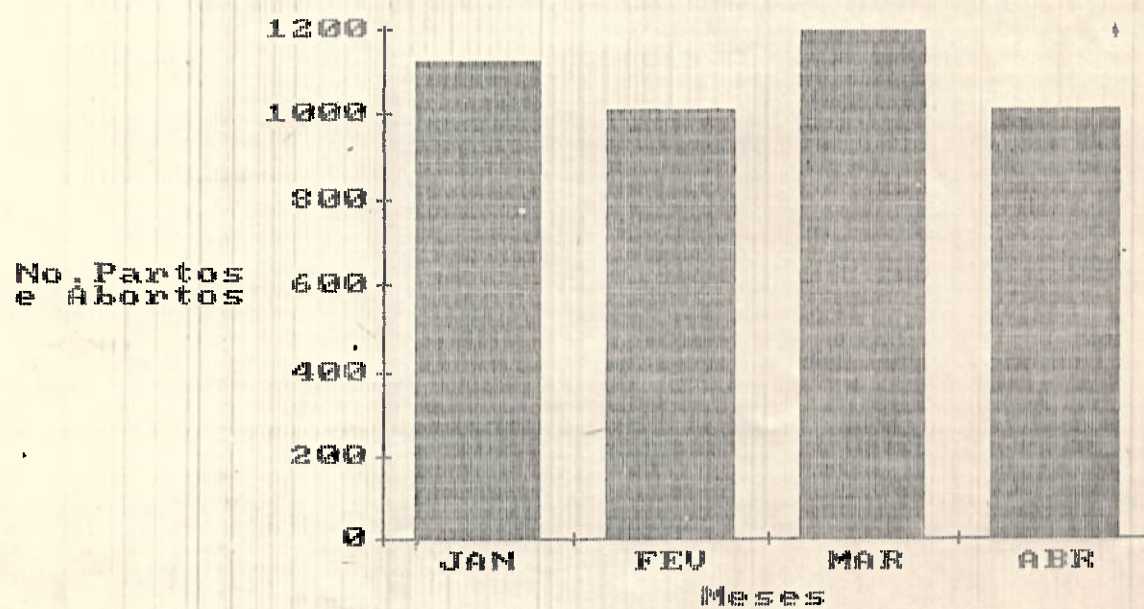
T A B E L A V I I

Classificação sanguínea das gestantes que fizeram pré-natal na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) no período de 01/Dezembro de 1986 a 15/Maio de 1987.

Classificação sanguínea	G E S T A N T E	
	Nº Absoluto	%
Rh positivo	2.039	92,7
Rh negativo com variante D ^u negativo	161	7,3
T O T A L	2.200	100,0

GRÁFICO

Gráfico I - MEAC - Nº de partos/abortos realizados no período de janeiro/abril de 1987.



GRÁFICO

Gráfico 2 - MEAC - Participação percentual segundo a classificação sanguínea de uma amostra de 367 parturientes, Fevereiro de 1987.

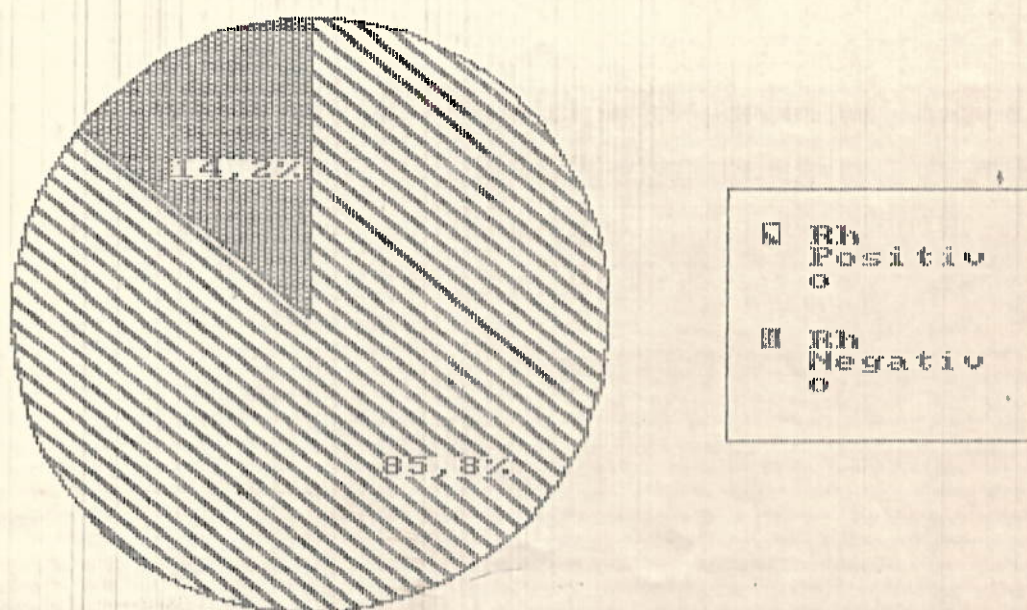
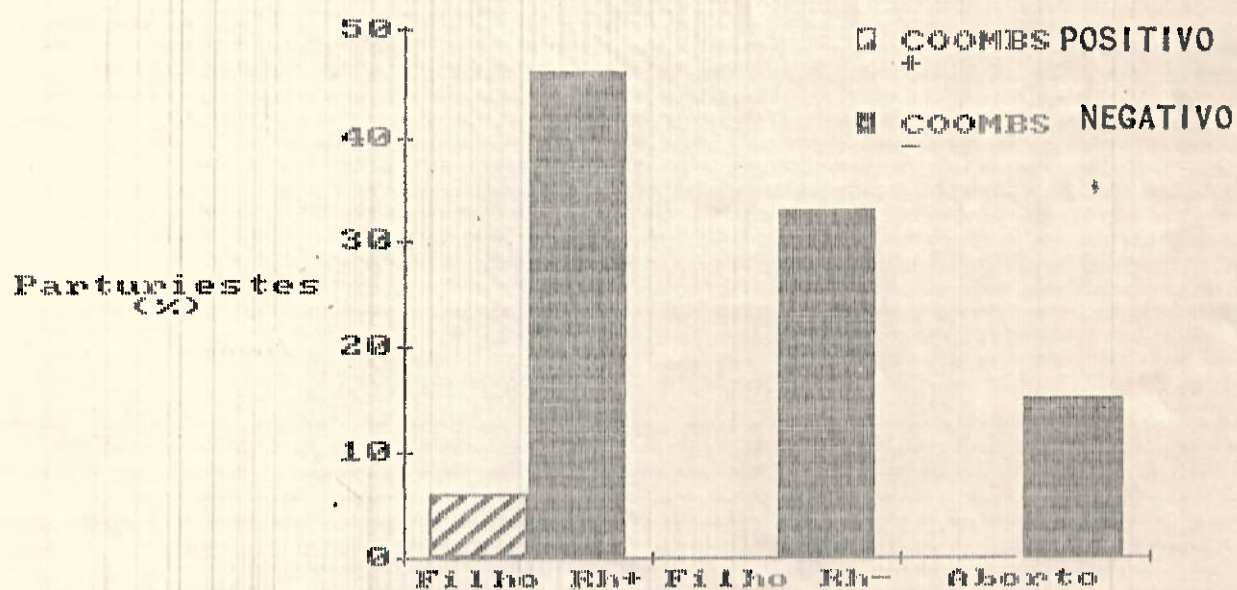


Gráfico 3 - MEAC - Participação percentual das parturientes com Rh negativo, segundo a classificação sanguínea do Recém-nascido e Aborto e aplicação do teste de COOMBS.



IV - DISCUSSÃO

A profilaxia da doença hemolítica perinatal (DHPN) pela isomunização Rho(D), poderá ser feita através da imunoglobulina anti-D, sendo um procedimento indicado para todas as puérperas Rh negativo e D^u negativo, não sensibilizadas, que tivessem filhos Rh positivo ou aborto, evitando em aproximadamente 98% de las, a isoimunização Rh, quando aplicada até 72h no pós-parto (4,65).

O presente trabalho foi realizado com uma amostragem de 367 mulheres que se dirigiram a MEAC, por ocasião do atendimento obstétrico, sendo todas tipadas para o fator Rhesus, destas 315 foram Rh positivo ou Rh negativo com variante D^u positivo, sendo excluídas do programa. As 52 puérperas restantes Rh negativo (14,5%), foram submetidas a pesquisa da variante D^u que seria uma forma alélica do antígeno D, detectável apenas pelo teste de Coombs indireto. (57,63)

A seguir procedeu-se a pesquisa de anticorpos irregulares no soro materno de todas as pacientes Rh negativo e D^u negativo sendo eliminadas aquelas cujo Coombs indireto era positivo, pela presença de anti-D (5,8%) uma vez que já se encontravam isoimunizadas.

De 49 puérperas Rh negativo D^u negativo não sensibiliza - das, 17 (32,7%) tiveram filhos Rh negativo e portanto também e liminadas do programa, por não correrem risco de isoimunização. As demais puérperas (61,5%) perfazendo um total de 32, tiveram filhos Rh positivo, onde se sabe existir as maiores chances de sensibilização.

Temos dado ênfase na profilaxia após o aborto, por ser es se um achado comum e frequente, entre as mulheres jovens. É sa bido ^{que desde o 38º dia de gestação} que os antígenos Rh estão presentes nas hemácias fetais, sendo portanto capazes de indu-
zir a uma sensibilização (58). E por esta razão pode ser feita

esta profilaxia durante a gestação (31). Esse procedimento, ainda sem chances de ser adotado no nosso Estado, visto que, nosso maior desafio é a prevenção no pós-parto ou aborto.

Um dos mais questionáveis aspectos de patogênese da iso-imunização Rh é a significância da transfusão feto-materna.

A profilaxia feita com a imunoglobulina padrão, contendo na maioria das preparações, entre 250-300 microgramas de anti-D, capazes de proteger aquelas pacientes que tiveram uma transfusão feto-materna de até 30ml de sangue fetal Rh positivo (7, 21, 22, 23).

Em 98% das puérperas, essa hemorragia transplacentária é de apenas 1,5ml, e em apenas 0,2-0,6% das puérperas, existe uma macrotransfusão acima de 30ml, onde podemos verificar falhas deste procedimento profilático (7, 64).

Nossa amostragem foi de apenas 367 mulheres, donde foi detectado 32 pessoas Rh negativo, D^u negativo, não sensibilizadas que tiveram filhos Rh positivo ou aborto, necessário portanto da aplicação da IgG anti-D, como tratamento profilático da iso-imunização Rho(D). Estes dados quando extrapolados para uma média mensal de 1081 casos, daria uma necessidade média mensal, de 95 doses da referida imunoglobulina.

É interessante se observar que no grupo estudado, foi determinado um maior nº de pessoas Rh negativo, tendo portanto dado uma incidência de 14,2% de Rh negativo discrepando com o grupo controle (7, 3%).

A comparação das gestantes Rh negativo com os doadores de sangue dos Hemocentros do Ceará e Pernambuco, observa-se na TABELA VIII.

Verificamos um índice de puérperas, na MEAC, expostas ao risco de isoimunização Rho(D) bastante elevado.

Constituindo um grave problema de Saúde Pública e como tal deve ser encarado pelas autoridades competentes para que medidas profiláticas efetivas sejam tomadas, no sentido de proteger as camadas sociais mais atingidas, tendendo a minimizar os graves danos causados por esta patologia.

T A B E L A V I I I

Percentual de gestantes Rh negativo que fizeram pré-natal na MEAC, doadores de sangue nos Hemocentros no Ceará e Pernambuco.

Tipagem sanguínea	Gestantes na MEAC	Doadores de Sangue	
		HEMOCE (CE)	HEMOPE (PE)
Rh positivo %	92,7	92,4	90,6
Rh negativo %	7,3	7,3	9,4

V - CONCLUSÃO

- * Na Maternidade Escola são admitidas mensalmente no mínimo 154 parturientes Rh negativo, sendo ou não necessário o uso de imunoglobulina G anti-Rho(D).
- * Mensalmente, 61,5% das parturientes Rh negativo admitidas na MEAC estão expostas a isoimunização, portanto necessitando de tomar imunoglobulina G anti Rho(D).
- * A MEAC, deve dispor, todo mês, no mínimo 95 doses de imunoglobulina G anti-Rho(D), para atender às parturientes que para ali se dirigem.

VI - SUMMARY

An immunohematology study was realized in the blood sample of 367 pregnant women just after delivery, searching for a possible anti-D immunization.

We realized that 61,5% of Rh negative (D^u negative) women that delivered Rh positive babies and carried out an abortion, weren't sensitized against D antigen. In such cases the profilaxis of D immunization was indicated.

We calculated that, for a mean of 1080 deliveries a month there was a need of 95 doses of JgG anti-D / month.

Such results must be reanalysed, because there was a greater number of Rh negative women than would be expected in a study of the general population.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ANSTALL, H.B. ABH antigens in disease. In: WALLACE, M.E. ; GIBBS, F.L., Blood Groups Systemis: ABH e Lewis American Association of Blood Banks, 1986. 159 p. Cap.4, p.135 - 155.
- 2 - AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. Techical Manual Ad. ' St. Paulo Region Lima, Peru, 1982.
- 3 - ALLEN, S.T.; DURNER, M.S. and Mockler, N.R.: Routine prenatal screening of atypical antibodies, Amer. J. Obstet. ' Gynec., 99: 274, 1967.
- 4 - BEAL, R.W.: Non-rhesus (D) blood group isoimmunization in obstetrics, Clinics in Obstet Gynaecol, 6 (3): 493-508 , 1979.
- 5 - BERLIN, G. et al : Rhesus haemolytic disease treated with' high-dose intravenous immunoglobulin, Lancet, 1 (8438): 1153.1985.
- 6 - BOWMAN, J.M. et al: Alloimmunization in twin pregnancies , Am. J. Obstet. Gynecol., 153(1): 7-13, 1985.
- 7 - BOWMAN, J.M., Supression of Rh isoimmunization - a review' Obstet. and Gynecol., 52: 385-93, 1978.
- 8 - BUONOCORE, G. et al.: ?oderaty Increased Hemolysis in New-borns Infants with Hyperbilirubinemia of Unknown Etiology, Biol. Neonate, 44(4): 251-256, 1983.
- 9 - BUSCAGLIA, M. et al: Ultrasound contributions to the management of the severely isoimmunized fetus, J.Perinat.Med.

- 10 - CAINE, M.E. and MUELLER - HEUBACH.: Kell sensitization in pregnancy, Am.J.Obstet Gynecol. 154 (1): 85-90, 1986.
- 11 - CLARKE, C.A.; MOLLISON, P.L. and WHITFIELD, A.G.: Deaths' from rhesus haemolytic disease in england and Wales in 1982 and 1983, Br.Med.J., 291 (6487): 17-9, 1985.
- 12 - CHOWN, B. et al : Prevention of Primary Rh immunization: ' First report of the Western Canadian Trial, Can.Med. Assoc.J., 100 : 1021 - 24, 1969.
- 13 - COSLOVSKY, S. and REZENDE, J.: Conduta na gestante Rh negativa não imunizada, J.Bras.Ginecol, 78 (04): 413-6, 1974.
- 14 - CUNHA, S.P. et al, Isoimunização feto-materna, Rev.Bras. Ginec.Obstret., 4(2): 48-58, 1982.
- 15 - DAVEY, M.: The Prevention of Rhesus - Isoimmunization, Clinics in Obstet Gynaecol, 6(3): 509-529, 1979.
- 16 - DONOSO, S.E.; GONZALEZ, B.H.; BRUZZONE, P.G.; CASTAÑON, A. C.: Enfermedad hemolitica perinatal por anti-C. Rev.Chil Obstet.Ginec., 48(3): 175-9, 1983.
- 17 - EMILFORK, M.; AMPUERO, G.G. and DUFFAN, T.G.: Incompatibilidad ABO: Estudio comparativo em 153 recién nacidos, 24 (1/2): 32-4, 1981.
- 18 - ESPERIDIÃO, S.; MANDARINO, V. e ZEKLER, I.: Icterícia no período neonatal e no lactente, Pediatria Moderna, 16(4): 164-71, 1981.
- 19 - FAIRWEATHER, D.V.I. and WHYLEY, G.A.: Six Years' experience of the prediction of severity in rhesus haemolytic disease, Brit.J.Obstet.Gynaecol. 83(9): 698-706, 1976.

- 20 - FRASER, I.D. and TOVEY, G.H.: Observations an Rh iso-immunization: Past, present and future, Clinics in Hematology, 5(1) 149-163, 1976.
- 21 - FREDA, V.J. and GORMAN, J.G.: Thirid Combined annual report of the Columbia - Presbyterian Medical Center, New York, N.Y. ' p. 84, 1961.
- 22 - FREDA, V.J.; GORMAN, J.G. and POLLACK, W.: The use of Rh-Immunoglobulin in the prevention of Rh disease, Bulletin of the Sloane, hospital for women, vol.XIII, 93-99, 1967.
- 23 - FREDA, V.J.; GORMAN, J.G. and POLLACK, W.: Successful prevention of sensibilization to Rh with an experimental anti-Rh gamma 2 globulin preparation, Fed.Proc., 22: 374, 1963.
- 24 - FREEDMAN, M.H.: Diamond-Blackfan anemia. Neonatal presentation as Rh incompatibility, hemolysis, and active erythropoiesis, Am.J.Pediat.Hematol.Oncol, 7(4): 327-30, 1985.
- 25 - FINN, R.; CLARKE, C.A.; DONOHUE, W.T.A. and McCONNELL R.B.: Experimental, Studies on the prevention of Rh haemolytic disease, Brit.Med.J., 1: 1486-90, 1961.
- 26 - FOUNG, S.K.H. et al: A new approach to the diagnosis of active Rho(D) immunization in passively immunized pregnant women, Vox Sang, 49(3): 206-10, 1985.
- 27 - GRANNUM, P.A. et al: In utero exchange transfusion by direct intravascular injection in severe erythroblastosis fetalis, N.Engl.J.Med., 314(22): 1431-4, 1986.
- 28 - GENETET, B.; MAN NONI, P.: La Transfusion, Flammarion Médice - Sciences - 560, 1978.

- 29 - GIBLETT, E.R.: Blood Group antibodies causing hemolytic disease of the newborn, Clin.Obstet.Gynec (USA), 7:1044-54, 1964.
- 30 - GORMAN, J.G.: Rh immunoglobulin in prevention of hemolytic disease of newborn child, J. of Med., 42-9, 1983.
- 31 - HANSLEIGH, P.A.: Preventing rhesus iso-immunization. Antepartum Rh immune globulin prophylaxis versus a sensitive test for risk identification, Am.J.Obstet.Gynecol, 146: 749-55, 1983.
- 32 - HUCHOCROFT, S. et al: Compliance with postpartum Rh isoimmunization prophylaxis in Alberta, Can.Med.Assoc.J., 133(09): 871-5 1985.
- 33 - KANRA et al: Hemolytic disease of the newborn due to combination of anti-E and anti-S in the first pregnancy, Turk.J.Pediat, 25(1): 49-54, 1983.
- 34 - KRUG, A.; BIANCHI, R.; PÉREZ, N.: Evaluacion del centro de madres Rh negativos, Rev.Chil.Obstet.Ginecol., 46(4): 206-14, 1981.
- 35 - LANDSTEINER, K.; WIENER, A.S.: An agglutinable by immune sera for rhesus blood, Proc.Soc.Exp.Biol., 43: 223, 1940.
- 36 - LEVINE, P. and STETSON, R.E.: Unusual case of intra groups agglutination, J.Am.Med.Assn., 113: 126-27, 1939.
- 37 - LILEY, A.W. et al: Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization, Am.J.Obstet.Gynecol., 82: 1359-70, 1961.
- 38 - McELIN, T.W.; BUCKINGHAM, J.C. and DANFORTH, D.N.: The outcome and treatment of Rh-sensitized pregnancies, Am.J.Obstet.Gynecol. 84: 467-74, 1962.

- 39 - MELLONE, O.: Emprego de soro ou plasma anti-Rh na prevenção da isoimunização da mulher Rh negativo, Maternidade e Infância, 30(4): 325-344, 1971.
- 40 - MELLONE, O.: Gravidez de alto risco e isoimunização materna pelo fator Rh, Maternidade e Infância, 33(1): 89-100, 1974
- 41 - NEME, B.: Profilaxia da doença hemolítica do recém-nascido' pela imunoglobulina anti Rh, MATERNIDADE E INFÂNCIA, 30(3) 283-90, 1971.
- 42 - NEVANLINNA, H.R. and VAINIO, T.: The Influence of Mother-Child ABO Incompatibility ou Rh Immunisation, Vox Sang., 01: 26, 1956.
- 43 - NICOLAIDES, K.H. et al: Rhesus disease: the model for fetal therapy, Br.J.Hosp.Med., 34(3): 141-8, 1985.
- 44 - OLIVEIRA, L.A. et al: Revisão de 10 casos de doença hemolítica perinatal por incompatibilidade Rh - Formas Graves, J.Pediat., 57(4): 319-22, 1984.
- 45 - ORLINA, A.R.; UNGER, P.J. and LACEY, P.A.: Anti-Rh 32 causing severe hemolytic disease of the newborn, Rev.Fr. Transfus.Immunehematol., 27(5): 613-8, 1984.
- 46 - OTTENSOOSER, F.: Prevenção da doença hemolítica do recém-nascido, Rev.Bras.Pesq.Med.e Biol., 4(4-5): 317-22, 1971.
- 47 - PARINAUD, J. et al: IgG subclasses and Gm allotypes of anti D antibodies during pregnancy: Correlation with the gravity of the fetal disease, Am.J.Obstet.Gynecol., 151(8): 1111 - 5. 1985.

- 48 - PEDDELE, L.J.: The antenatal management of Rh sensitized women, Clin.Perinatal, 11: 251-6, 1984.
- 49 - PEREIRA, J.P.M.: Doença Hemolítica do recém-nascido resultante de incompatibilidade do fator Rho(D): Profilaxia, Rev.Med.Atm 06(02) : 673-704, 1971.
- 50 - PIATO, S.; CYNBALISTA, N.: Prevenção da Isoimunização Rh através do emprego da Ig, Clin.Geral, 09(08): 31-40, 1975.
- 51 - POLLACK, W.; GORMAN, J.G.; FREDA, V.J.: Prevention of Rh hemolytic disease, Prog.Hematol., 6:121-147, 1969.
- 52 - QUEENAN, J.T. et al: Erythroblastosis fetalis: Closing the circle N.Engl.J.Med., 314(22): 1448-9, 1986.
- 53 - RACE, R.R. and SANGER, R.: Blood groups in man, 1st ed., Oxford Blackwell Scientific Publications, 1956.
- 54 - REZENDE, J. e COSLOVSKY, S.: Experiencia inicial com a imunoglobulina humana anti-Rh por a prevenção da doença hemolítica perinatal, J.Bras.Ginecol., 73(4): 183-5, 1972.
- 55 - ROCK, G.A.: Randomized controlled trial of plasma exchange for hemolytic disease due to anti-D, Can.Med.Assoc.J., 131(9): 1022, 1984.
- 56 - ROTE, N.S.: Pathophysiology of Rh isoimmunization, Clin.Obstetr. Gynecol., 25: 243-53, 1982.
- 57 - SIMPÓSIO SOBRE IMUNOSSUPRESSÃO ESPECÍFICA DA SENSIBILIZAÇÃO AO FATOR Rh - RHOGAM. São Paulo, 1971. 104p.

- 58 - SULLIVAN, J.F. ; PECKHAM, N.H.; JENNINOS, E.R.: Rh isoimmunization, Am.J.Obstetr. e Gynecol., 98: 877-80, 1967
- 59 - URBANIAR, S.J.: Rh(D) haemolytic disease of the newborn: the changing scene, Br.Med.J., 291 (6487): 4-6, 1985.
- 60 - VAN PRAAGH, R. et al: Causes of death in infants with hemolytic disease of the newborn, Pediatrics, 28: 223-32, 1961.
- 61 - WALKER, R.H.: Hemolytic disease of the newborn, Ed. Walker, 'Rh, Chicago, 99: 104, 1971.
- 62 - WIDLE - KAN, T.J.; BEER, A.E.: Antepartum Rh immunoglobulin, Clin.Perinatal, 10: 343-55, 1983.
- 63 - ZIPURSKY, A: The Universal prevention of Rh immunization, ' Clin.Obstet.Gynecol., 14: 869-84, 1971.
- 64 - ZULIANI, G. et al: Hemolytic disease of the newborn due to rare alloantibodies, Ric.Clin.Lab., 13(\$): 449-57, 1983.

Algumas referências bibliográficas não foram citadas na monografia, mas foram úteis para conhecimento do assunto.