

JOÃO AUGUSTO LIMA NETO

**INCIDÊNCIA DE ALOIMUNIZAÇÃO EM GESTANTES RH NEGATIVO DA
MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND**

**TRABALHO APRESENTADO COMO REQUISITO FINAL AO CURSO
DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
CONVÊNIO UFC - MEC - BID III**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA-CE**

- 1995 -

OK

**INCIDÊNCIA DE ALOIMUNIZAÇÃO EM GESTANTES RH NEGATIVO DA
MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND**

JOÃO AUGUSTO LIMA NETO*

**"ESTE ESTUDO FOI REALIZADO EM 431
GESTANTES RH NEGATIVO DA MATERNIDADE
ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND, ONDE FORAM
DETECTADOS E IDENTIFICADOS ANTICORPOS,
QUE SERVIRAM COMO DADOS ESTATÍSTICOS
PARA A CONCLUSÃO DESTE TRABALHO".**

*** FARMACÊUTICO-BIOQUÍMICO DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ, ALUNO DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA.**

*A Gustavo Augusto e Laura,
razão da minha existência.*

*A Denise, Débora e Gustavo,
tudo o que tenho na vida.*

AGRADECIMENTOS

- Ao Dr. José Murilo Martins pela oportunidade que me deu para a realização deste curso.
- Aos Drs. Ormando Rodrigues Campos, Vilany Franco Pereira da Silva e Luciana Maria de Barros Carlos, pela orientação prestada na realização deste trabalho.
- Ao diretor da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, pela presteza e dedicação que teve no âmbito da pesquisa.
- Às Dras. Marli Lopes Vieira Peixoto e Maria das Graças Lima Coêlho pela cooperação na realização dos exames laboratoriais.

SUMÁRIO

I - INTRODUÇÃO.....	06
II - MATERIAL E MÉTODOS.....	08
III - RESULTADOS.....	09
IV - DISCUSSÃO.....	13
V - CONCLUSÃO.....	15
VI - SUMMARY.....	16
VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

Incidência de Aloimunização em Gestantes Rh Negativo da Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

Jão Augusto Lima Neto

RESUMO

Este estudo teve como finalidade, detectar e identificar "in vitro" anticorpos irregulares em gestantes Rh negativo em acompanhamento pré-natal. Foram estudadas 431 gestantes classificadas como Rh (D) negativo e, destas, foi feito o teste de globulina anti-humana ou teste de Coombs indireto para detectar anti-corpos incompletos circulantes no soro, utilizando a técnica do painel quente, com a albumina bovina a 22%.

Na população estudada, detectamos 17 (3,9%) de mulheres sensibilizadas. A identificação dos anticorpos irregulares sensibilizantes foram detectados através do painel de hemácias.

Do total estudado (431), encontramos os seguintes percentuais de anticorpos: Anti-D (2,8%), Anti-D, -C (0,2%), Anti-D, -C, -K (0,2%), 0,7% de anticorpos não identificados.

Das mulheres sensibilizadas 17 (3,9%), encontramos Anti-D 12 (70%), Anti-D,-C 01 (6%), Anti-D,-C,-K 01 (6%) e 3 (18%) de anticorpos não identificados.

Das 414 (96,1%) gestantes não sensibilizadas, estão expostas a aloimunização, conseqüentemente são candidatas ao uso da imunoglobulina Rh.

I - INTRODUÇÃO

A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) inicialmente parecia ser herdada, mas em estudos posteriores observou-se que os primogênitos raramente eram afetados e a sua etiologia permanecia sem definição (15).

A primeira descrição da DHRN foi feita pela parteira Louyse Bourgeois, na imprensa leiga francesa em 1609, ao comentar um parto gemelar que resultou no nascimento de uma menina hidrópica que faleceu em poucas horas; o outro gêmeo, um menino, nasceu bem, mas nas primeiras horas de vida tornou-se intensamente icterico e em posição de opistótono, ficando apnéico e falecendo em poucos dias (18).

Em 1939, Levine e Stetson correlacionaram a presença de um anticorpo no soro de uma mulher que tivera um natimorto em ocasião do parto e uma reação transfusional após ter recebido sangue de seu marido (22, 26).

Esta hipótese levantada pelos pesquisadores os levou a crer que as hemácias do feto poderiam sensibilizar a mãe induzindo a produzir um anticorpo que estava dirigido para um antígeno eritrocitário que o filho herdou do pai (1, 15, 23).

Em 1940, Landsteiner e Wiener descobriram o antígeno Rh e demonstraram sua presença em 85% numa população (1, 10, 15, 20, 26, 30, 32, 34, 38).

A aloimunização feto-materna pode definir-se como um conjunto de manifestações patológicas, derivadas da aloimunização da mãe frente a um aloantígeno celular presente no feto e, como consequência, a afetação mais ou menos importante deste último (13,15).

A severidade da doença é extremamente variável, oscilando de morte intra-uterina a uma condição que pode ser detectada somente por testes sorológicos no sangue de um bebê aparentemente sadio (1).

A doença hemolítica do recém-nascido é caracterizada pela destruição eritrocitária durante a vida fetal, causada pela incompatibilidade materno-fetal, onde a mãe produz um anticorpo anti-Rh, o qual está dirigido contra os antígenos Rho(D) das hemácias do neonato (15, 37).

Um pequeno número de células fetais entram na circulação materna durante a última metade da gravidez, mas elas raramente são suficientes para induzir imunização. A maioria das aloimunizações resultam da hemorragia feto-materno que ocorre durante a separação das placenta no parto (1, 15, 37).

As mulheres Rh negativo que geram neonatos Rh positivo tornar-se-ão imunizadas em aproximadamente 10% dos casos, quando não tratada com imunoglobulina

Rh(RhIG), sendo o volume da exposição antigênica o fator preponderante nas taxas de imunização (1, 5, 13, 15, 28, 29, 35, 39). Foi comprovado que em partos complicados o sangramento materno-fetal é bem mais significativo (1, 14, 41).

Com a imunização da mãe, os anticorpos por ela produzidos atravessarão a placenta e se fixarão nos eritrócitos do feto, recobrando-os e tornando-os elimináveis pelo sistema retículo-endotelial do concepto, intensificando gradativamente a anemia devido a destruição eritrocitária (2, 6, 7, 15, 30, 33, 34, 37, 45).

Para compensar essa destruição eritrocitária, o organismo lança na circulação periférica, hemácias jovens ou eritroblastos.

Se o aumento da hematopoese não compensar essa imunodestruição eritrocitária, a anemia torna-se progressivamente mais severa, podendo desenvolver uma insuficiência cardíaca grave, com edema generalizado, em uma condição chamada hidropsia fetal, que pode levar a morte do concepto "in útero".

A resposta imunológica ao antígeno Rh varia de indivíduo para indivíduo, podendo a resposta primária ser desencadeada com dose de 0,1 ml de hemácias Rh positivas, sendo que a resposta secundária exige ainda doses bem menores, 0,01 ml.

Segundo Bowe, o período de latência para resposta primária é cerca de 16 semanas e a secundária de 2 a 7 dias (10).

A RhIG administrada no pós-parto protege cerca de 92% das mulheres Rh negativo, quando utilizadas até 72 horas do delivramento de um neonato Rh positivo (10, 15). Uma dose de 300 microgramas é aceita como suficiente para o tratamento profilático contra 15 ml de eritrócitos fetais, ou 30 ml de sangue total (3, 11, 12, 24, 33, 36, 37, 45).

Sabemos que do sistema Rh o antígeno "D" é o mais imunogênico seguido do "c" e "E" (15, 25).

Apesar de alguns exemplos de anticorpos Rh darem fortes reacções em salina, as melhores reacções ocorrem em meios macromoleculares, antiglobulina e testes enzimáticos. Recomenda-se o uso de técnicas enzimáticas, especialmente para detectar anticorpos de baixos títulos (42).

Estima-se que uma única transfusão de sangue "D-positivo" a um indivíduo "D-negativo" resulta em 50 a 70% de probabilidade de surgimento de anticorpo anti-D. Já a imunização aos outros antígenos Rhesus, ocorre principalmente em politransfundidos, como o anti-E, anti-c e anti-e (42).

O antígeno Kell, apesar da sua alta imunogenicidade, em nossa população é bastante reduzido e não constitui uma causa prevalente de DHRN, mas foi constatado que uma paciente de 28 anos deu à luz um natimorto hidrópico Kell positivo, com anticorpo circulante anti-Kell (19, 40).

II - MATERIAL E MÉTODOS

① Este estudo teve como finalidade, detectar e identificar "in vitro" anticorpos irregulares em gestantes Rh negativo, ~~que realizaram exames pré-natais, no laboratório da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC).~~

Foram selecionadas 431 gestantes classificadas como Rh negativo e, destas, foi feito o teste da globulina anti-humana ou teste de Coombs para detectar anti-corpos incompletos circulantes no soro, utilizando a técnica do painel quente,

Inicialmente identificamos dois tubos de hemólise com os números correspondentes às hemácias de triagem I e II. Pingamos duas gotas de soro em cada tubo e em seguida adicionamos uma gota das duas hemácias em seus respectivos tubos; misturamos e centrifugamos por 30 segundos a 3.500 rpm, deslocamos suavemente o botão de hemácias do fundo dos tubos e avaliamos o grau de aglutinação macroscopicamente. Adicionamos aos tubos I e II, duas gotas de albumina bovina a 22% com a finalidade de reduzir a força iônica, aumentando a velocidade de captação do anti-corpo sobre as hemácias. Misturamos e centrifugamos ambos os tubos e anotamos o resultado da aglutinação com um suave deslocamento do botão de hemácias. Incubamos por 30 minutos em banho maria a 37 graus centígrados que é uma temperatura ótima para reação da maioria dos anticorpos quentes tipo IgG. Ao retirarmos os tubos do banho maria centrifugamos por 15 segundos a 3.500 rpm e avaliamos novamente a aglutinação. Lavamos 3 vezes ambos os tubos com solução salina a 3.500 rpm por um minuto, decantando o sobrenadante após cada centrifugação e adicionamos duas gotas do soro de Coombs aos tubos I e II, misturamos e centrifugamos a 3.500 rpm por 15 segundos e avaliamos novamente o grau de aglutinação. Desta forma concluímos o teste de Coombs indireto e partimos para a identificação do anti-corpo utilizando o soro da paciente testando com o painel de hemácias de antígenos conhecidos para diversos sistemas de grupos sanguíneos, o qual é constituído por 8 lotes de hemácias do grupo "O".

A técnica utilizada para a identificação dos anticorpos foi a mesma que realizamos para o teste de Coombs indireto.

O painel é acompanhado de um antigrama, que relaciona a constituição antigênica das hemácias, que nos orientará nas identificação do anticorpo.

Utilizamos para este estudo o painel de hemácias do Instituto Santa Catarina.

Este estudo foi realizado no laboratório de imuno-hematologia do hemoce e no laboratório da Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

em acompanhamento pré-natal

Sim

estudadas

(D)

RP(D)

com a albumine bovina a 22%

III - RESULTADOS

Selecionamos 431 gestantes Rh negativo que realizaram exames pré-natais no laboratório da Maternidade Escola Asis Chateaubriand (MEAC) e, destas, fizemos o teste de Coombs indireto onde encontramos 17 gestantes sensibilizadas, e daí partimos para a identificação através do painel de hemácias. (3,9%)

A tabela I e gráfico I nos mostram o número de mulheres Rh negativo sensibilizadas sobre o número total de casos estudados: Anti-D (2,8%), Anti-D+Anti-C (0,2%), Anti-D+Anti-C+Anti-Kell (0,2%) e Anticorpos não identificados (0,7%).

Na tabela II e gráfico II mostramos o percentual de anticorpos nas 17 mulheres sensibilizadas: Anti-D (70%), Anti-D+Anti-C (6%), Anti-D+Anti-C+Anti-Kell (6%) e anticorpos não identificados (18%).

Na tabela III e gráfico III temos o número de partos realizados na MEAC, no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 1995, com 3% de natimortos, 5% de neomortos e 92% de nativos.

431 - 100%
17 - u

3,9% → 17

431
17

414 - 96,1
17 - 3,9

100,0

Tabela 1 -Mulheres Rh Negativo Sensibilizadas
(Análise sobre o número total de casos estudados)

Anticorpo encontrado	Frequência	%
Anti-D	12	2,8
Anti-D e Anti-C	01	0,2
Anti-D, Anti-C e Anti-Kell	01	0,2
Não identificado	03	0,7
Sem anticorpo	414	96,1
Total	431	100,0

Gráfico 1

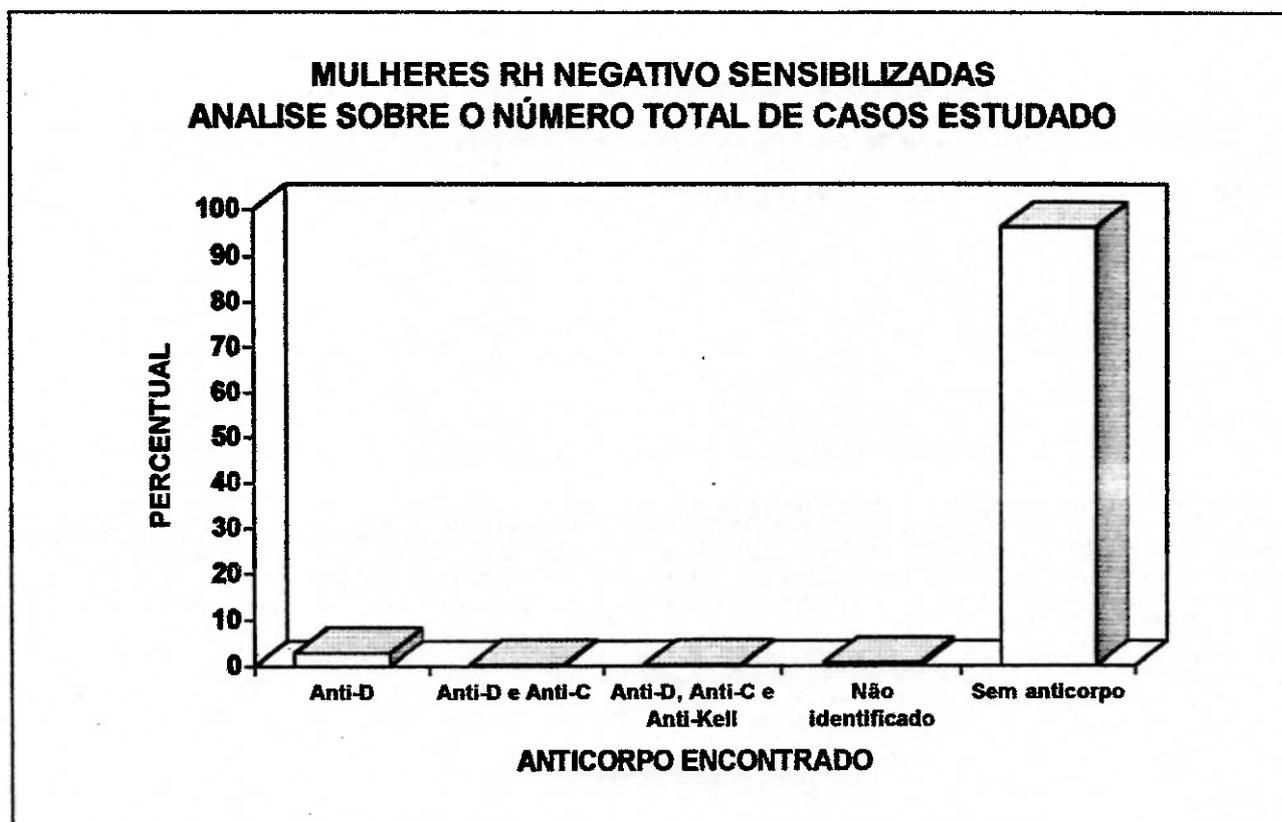


Tabela 2 - Mulheres Rh Negativo Sensibilizadas
 (Análise sobre o número de mulheres imunizadas)

Anticorpo encontrado	Frequência	%
Anti-D	12	70,0
Anti-D e Anti-C	01	6,0
Anti-D, Anti-C e Anti-Kell	01	6,0
Não identificado	03	18,0
Total	17	100,0

Gráfico 2

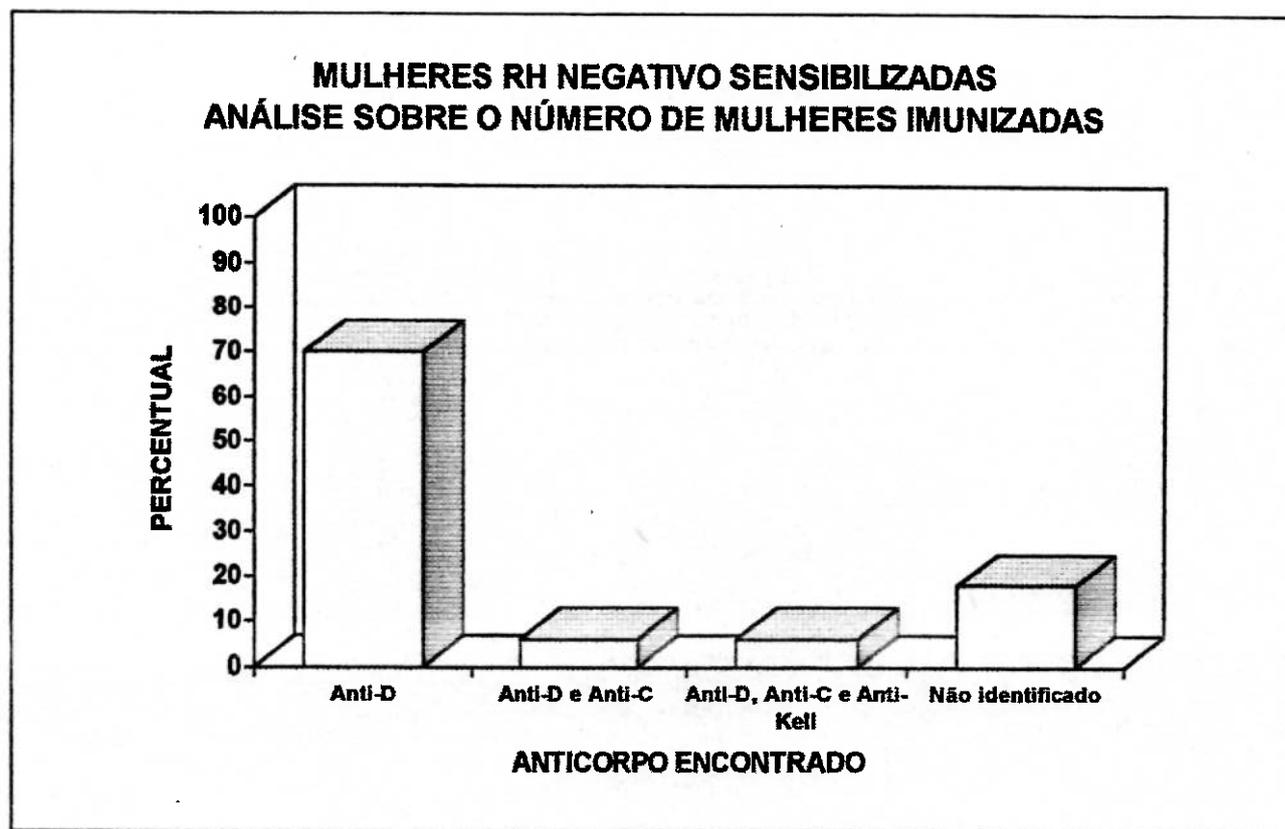
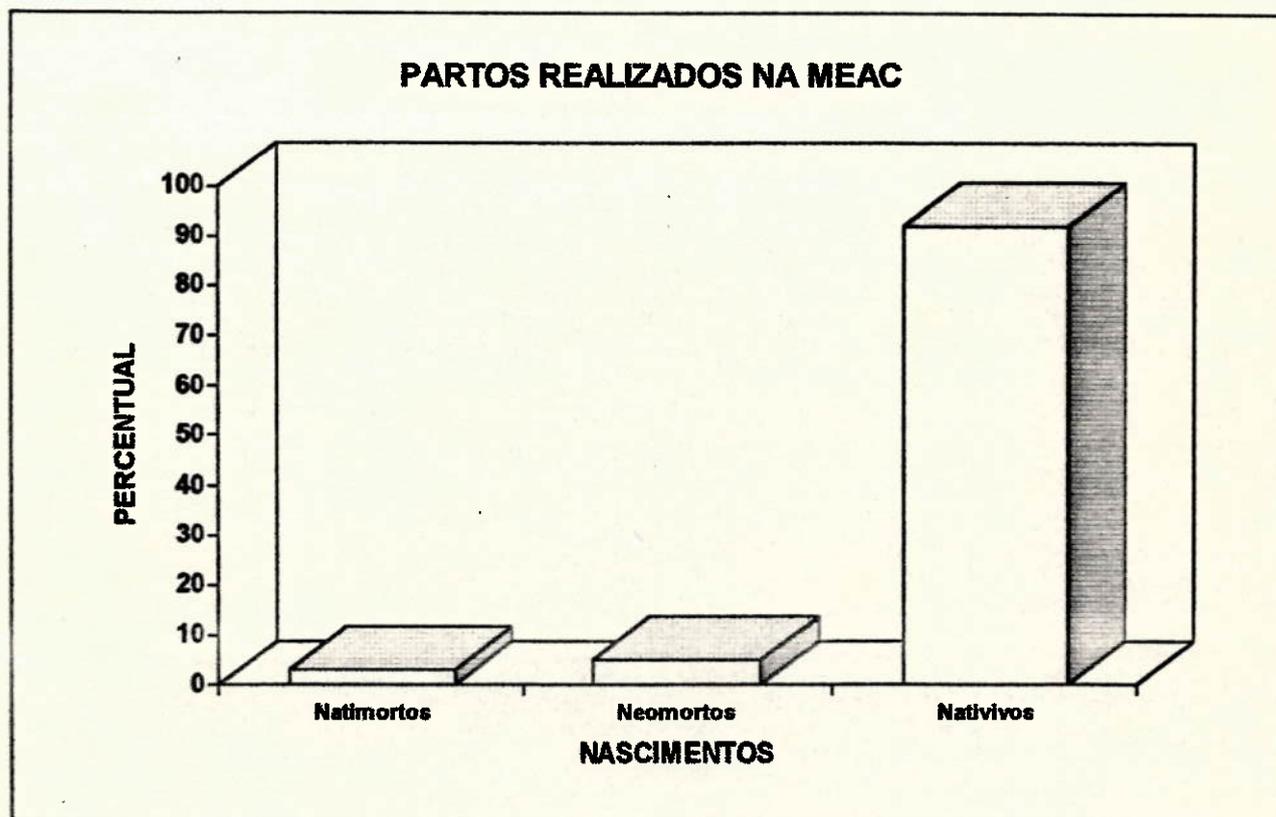


Tabela 3 - Partos realizados na MEAC
01 de janeiro a 31 de dezembro de 1995

Partos	Freqüência	%
Natimortos	273	3,0
Neomortos	534	5,0
Nativos	9802	92,0
Total	10609	100,0

Gráfico 3



IV - DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado em 431 gestantes Rh negativo da MEAC, no período de abril a dezembro de 1995, onde foi constatado que 3,9% estavam sensibilizadas. Não foi possível realizar a tipagem sanguínea dos pais devido a baixa frequência como acompanhantes de suas esposas a este hospital. Seria importante se tivéssemos classificado todos os recém-nascidos, mas esse trabalho foi dirigido apenas às gestantes que realizaram exames no laboratório da MEAC, dificultando, com isso, prever a data e a hora provável do parto de todas as gestantes para que fosse feita a tipagem dos seus recém-nascidos.

Como sabemos, para que ocorra a doença hemolítica do recém-nascido, o pai deve ser Rh positivo, a mãe, Rh negativo e o filho, Rh positivo (15,37).

O percentual de 3,9% encontrado poderia ter sido mais expressivo se pudéssemos ter excluído aquelas gestantes que tiveram neonatos Rh negativo, onde nessas condições não aconteceria a doença hemolítica do recém-nascido, como também, se os seus pais possuísem o Rh negativo elas não estariam correndo o risco de imunização.

Verificou-se que a aloimunização aos antígenos Rh era mais frequente entre casais ABO compatíveis do que os ABO incompatíveis, devido a uma competição entre os antígenos ABO e Rh, suprimindo a produção dos anticorpos Anti-Rh, havendo assim uma proteção da mãe quanto à aloimunização (10, 16, 17, 21, 43).

A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) é uma patologia grave que merece uma maior atenção pela classe médica como também das autoridades competentes no que diz respeito à sua profilaxia. Toda gestante Rh negativo necessita de uma assistência pré-natal especial, pois se trata de uma gestação de risco (10). Ao iniciarmos um pré-natal devemos confirmar a tipagem sanguínea, ABO e Rh da paciente para termos certeza de que se trata ser Rh negativo, fazendo-se a pesquisa do antígeno D fraco, genericamente designado DU.

Esses antígenos assim são chamados porque possuem o menor número de sítios antigênicos expressos na membrana do eritrócito, podendo causar aloimunização, feto-materno ou transfusional (9, 10).

Ao certificarmos que a gestante é Rh negativo, fazemos a tipagem ABO e Rh do pai. Se este for Rh negativo é improvável que aconteça a DHRN. Em toda gestante comprovadamente Rh negativo apresenta o risco de imunização mesmo na primeira gestação (10). Ao iniciarmos um pré-natal é essencial que investiguemos alguma história de transfusão sanguínea como também a história obstétrica, no que diz respeito a gestações anteriores, no sentido de revelar abortamento, parto normal ou operatório e analisarmos sobre a condição do recém-nascido. Averiguamos também se a gestante tomou a imunoglobulina Rh após o parto ou abortamento, como também sua história menstrual, visando diagnosticar corretamente a idade gestacional. Sugerimos como medida profilática uma rotina para determinação de candidatas a imunoglobulina Rh (Rhogan). A mãe deverá ter fator Rh negativo, fazendo-se a confirmação para D fraco (negativo). Pesquisar no soro da mãe anticorpos irregulares através do teste de Coombs indireto e se nenhum anticorpo for encontrado ou se for encontrado um outro anticorpo que não seja Anti-D, a mãe será candidata ao Rhogan. Da mesma forma se o recém-nascido for Rh positivo com o teste de Coombs direto negativo a mãe também será candidata ao Rhogan.

Vale ressaltar que a imunoglobulina Rh previne apenas a imunização pelo antígeno D e não para outros antígenos do sistema Rh, como C, c, E, e, ou de outros sistemas como o Kell.

Nos Estados Unidos a incidência da DHRN foi reduzida em 80% após o uso disseminado de imunoglobulina Rh (15).

V - CONCLUSÃO

6 - Das gestantes Rh negativo 96,1% estão expostas a aloimunização, consequentemente são candidatas ao uso da imunoglobulina Rh.

- Das parturientes estudadas 3,9% estavam sensibilizadas.

4 - Encontramos o seguinte percentual de anticorpos:

Anti-D (2,8%), Anti-D+Anti-C (0,2%), Anti-D+Anti-C+Anti-Kell (0,2%) e Anticorpos não identificados (0,7%).

- Notamos que além de encontramos 2,8% de Anti-D isoladamente este se achava associado a outros anticorpos, no percentual de 0,4%, perfazendo um total de 3,2%.

5 - Das mulheres sensibilizadas encontramos Anti-D (70%), Anti-D+Anti-C (6%), Anti-D+Anti-C+Anti-Kell (6%) e Anticorpos não identificados (18%).

Finalmente concluímos que a profilaxia da doença hemolítica do recém-nascido deve começar com um pré-natal adequado identificando as mulheres Rh negativo não imunizadas, excluindo aquelas que tiveram neonatos Rh negativo e administrando a imunoglobulina Rh àquelas que receberam transfusão Rh incompatível, como também em abortos ou no pós-parto, até 72 horas do delivramento do neonato.

4. Anti-D (2,8%), Anti-D, -C (0,2%),
Anti-D, -C, -K (0,2%) e 0,7% de
anticorpos não identificados

5. Anti-D (70%) Anti-D, -C (6%)
Anti-D, -C, K (6%) e 18% de anticorpos não
identificados

VI - SUMMARY

We studied 431 pregnant women for a possible Rh immunization.

The incidence of immunization was 3,9%. We discovered that, 2,8% were Anti-D, 0,2% were Anti-D+Anti-C, 0,2% were Anti-D+Anti-C+Anti-Kell and 0,7% were non-identified antibodies.

7. We Calculated that, 96,1% pregnant women necessitated the use of Rh Immunoglobulin in the prevention of hemolytic disease of the newborn.

Nos estudamos uma possível imunização Rh em 431 mulheres grávidas.

A incidência de imunização foi 3,9%.

Descobrimos que 2,8% foram Anti-D, 0,2% foram Anti-D+Anti-C, 0,2% foram Anti-D+Anti-C+Anti-Kell e 0,7% apresentaram anticorpos não identificados.

7. Calculamos que 96,1% das mulheres grávidas necessitam usar imunoglobulina Rh na prevenção de doença hemolítica do recém-nascido.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. Technical manual. chapter 18: Neonatal and obstetrical transfusion practice.
02. REAL, R. W.: Non-rhesus (D) blood group isoimmunization in obstetrics, clinics in obstet gynnaecol, 6 (3): 493-508, 1979.
03. BENNEBROEK, GRAVENHORST J. Diagnosis and treatment of severe alloimmunization. Vox sang; 67 supp 1 3:235-8-1994.
04. CABRAL, ANTÔNIO CARLOS VIEIRA; LIMA, MARIA DE MIRANDA; CORA, MÁRIO DIAS. Alguns aspéctos da profilaxia da isoimunização materna pelo fator Rh. Femina; 15 (8); 661-2, 664, Ago. 1987. Tab.
05. CUNHA, S.P. et al, isoimunização feto-materna, Rev. Bras. Ginec. Obstet. 4(2): 48-58, 1982.
06. DAVEY, M.: The prevention of Rhesus-isoimmunization, clinics in obstet ginaecol, 6(3): 509-529, 1979.
07. DONOZO, S.E.; GONZALEZ, B. H.; BRUZZONE, P.G.; CASTANON, A.C.; Enfermedad hemolitica perinatal por anti-C. Rev.Chil. obstet. ginec., 48(3): 175-9, 1983.
08. FANIN, GABRIELA; CASTRACANE, CRISTINA; LEON, JUAN F. Alloimmunizacian feto-materna: Estudio comparativo de tres técnicas para su deteccian. Rev. Argent. transfus., 15, 16, n. 2, p. 117-120, 1990

09. FASCÍCULO DE IMUNOHEMATOLOGIA ERITROCITÁRIA. Sistema Rh. Diamed.
10. FILHO, NAVANTINO ALVES; CORREA, MÁRIO DIAS. Manual de perinatologia.
11. FREDA, V.J.; GORMAN, J.G. and POLLACK, W.; Successful prevention of sensitization to Rh with an experimental anti-Rh gamma 2 globulin preparation, Fed. Proc., 22: 374, 1963.
12. FREDA, V.J.; GORMAN, J.G. and POLLACK, W.; The use of Rh immunoglobulin in the prevention of Rh disease, Bulletim of the Sloane, hospital for Women, vol. XIII, 93-99, 1967.
13. GENETET, BERNARD; MANNONI, PATRICE. La transfusion.
14. GUNSON, H.H. "An Evaluation of the immunohematological tests used in the diagnosis AB hemolytic disease." Am. J. Dis Child. 94: 123. 1957.
15. HARMENING, DENISE; Técnicas modernas em banco de sangue e transfusão.
16. JOHNSON E JOHNSON; Antigenos e anticorpos de grupos sanguíneos aplicados à doença hemolítica do recém-nascido.
17. JOUVENCEAUX, A; MICHAUD, D. Problems posés par l'incompatibilité Rh foeto-maternelle. Masson et Cie edit., Paris, 1961.
18. JUNQUEIRA, PEDRO CLÓVIS. Doença hemolítica perinatal. Organização Andrei Editora Ltda.
19. KRUG, ALBERTO; BIANCHI, RALL; CORNEJO, ALDO; FARAAS, SONIA; FUENTES, LUIS. Izoinmunizacian al fator Kell, durante el embarazo. Rev. Child obstet. ginecol; 53(4): 198-200, 1980.
20. LANDSTEINER, K; WIENER, A.S. An agglutinable by immune sera for rhesus blood, Proc. Soc. Exp. Biol. 43: 223, 1940.

21. LEVINE, P. The influence of the ABO system on haemolytic disease. Hum Biol 1958; 30:4.
22. LEVINE, P and STETSON, RE: An unusual case of intragroup agglutination. JAMA 113:126, 1939.
23. LEVINE, P: Erythroblastosis fetalis and other manifestations of isoimmunization. Symposium on erythroblastosis fetalis, second american congress on obstetrics and gynecology, St Louis, 1942.
24. LIMA, G. R.; Prevenção da Sensibilização ao Fator Rh pela globulina anti-Rh Rho Gonr, Bras. Med.; 46-50 1961.
25. MARY, LISE; Curso de imuno-hematologia. UNESP.
26. MELLONE, OSWALDO; Manual de imuno-hematologia.
27. MCMASTER CONFERENCE ON PREVENTION OF RH IMMUNIZATION. Vox Sang. 36:50, 1979.
28. MOLLISON, P: Blood transfusion in clinical medicine, ed 7. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1983.
- 29. OLIVEIRA, M.C.V.C; Incidência de imunização eritrocitária em mulheres, na região metropolitana do Recife-Pe. Rev. Ped. Pernambuco, 1(3): 165-170, 1983.
- 30. PEDDELE, L. J.: The antenatal management of Rh sensitized Women, Clin. Perinatal, 11: 251-6, 1984.
31. PELLIZZA, S.M.; BERTHIER, M. E. O.; GONZAGA, A.L.. Manual de Imuno-hematologia. 2o. volume.
- (32. PEREIRA, J. P. M...: Doença hemolítica do Recém-nascido resultante de incompatibilidade Rho(D): Profilaxia. Rev.med.atm. 06(02): 673-704, 1971.

33. PIATO, S.; CYNBALISTA, N.: Prevenção da isoimunização Rh através do emprego das Ig, Clin. geral, 09(08): 31-40, 1975.
34. POLLACK, W.; GORMAN, J.G.; FREDA, V.J.: Prevention of Rh hemolytic disease, Prog. Hematol., 6: 121-147, 1969.
35. POLESKY, H.F.; Blood group antibodies in prenatal sera, Minn. Med., 50: 601,603, 1967.
36. REINOLD, E., obstetrial aspects in sucesses and failures of rhesus prophylaseis, wiener medizinische wochens chrift, 133: 610,613, 1983.
37. REZENDE, JORJE DE; MONTENEGRO, C.A.B.; Obstetrícia fundamental, 1987.
38. ROCK, G.A.: Randomized controlled trial of plasma exchange por hemolytic disease due to anti-D, Can. Med. Assoc. J. , 131(9): 1022, 1984.
39. ROTE, N.S. Pathophysiology of Rh isoimunization. Clin. obstet. ginecol.; 25: 249, 1982.
40. SABO, B. H.: Evaluation of the neonatal direct antiglobulin test: Notes on low-frequêncy antigens in hemolytic disease of the newborn. In: Bell, CA(ed): A seminar on perinatal blood banking. A.A.B.B., Washington, DC, 1978, pp 31-54.
41. SEBRING, E.S.; Feto-maternal hemorrhage-incidence and methods of detection and qualification. In: Garratty G. Hemolytic disease of the newborn A.A.B.B., Arlington, VA, 1984.
42. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA; Programa de gerenciamento da qualidade em hemoterapia. Avaliação 95-K, 95-I e 95-J.
43. STERN K.; DAVIDSON I, Mosaits L. Esperimental studies on Rh imunization. Am. J. Clin. Path.

44. WALKER, R.H.: Hemolytic disease of the newborn, Chicago, 99-104, 1971.
45. ZULIANI, G. et al: Hemolytic disease of the newborn due to rare alloantibodies, Ric. Clin. Lab., parágrafo 13: 449-57, 1983.