
**O USO DA VACINA IMUNOGLOBULINA ANTI-D NO COMBATE A
ERITROBLASTOSE FETAL**
*THE USE OF THE ANTI-D IMMUNOGLOBULIN VACCINE IN THE FIGHT AGAINST
FETAL ERYTHROBLASTOSIS*

SOUZA, Juliana Moraes De¹; SILVA, Tatiane Nascimento¹; NUNES, Lázaro Alessandro Soares²

¹Graduando do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ² Professor do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco

juliana.moraes@mail.usf.edu.br

RESUMO. A Eritroblastose Fetal, também conhecida como Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN) ou ainda Doença Hemolítica Perinatal, tem sido uma pauta pouco falada no Brasil, porém sua incidência é alta no país. A DHRN atinge muitos fetos e recém-nascidos, na qual há incompatibilidade entre o sangue materno-fetal devido ao seu fator Rh. A DHRN é uma alteração causada durante a gravidez, na qual a mãe é Rh- (Rh negativo) e o feto é Rh+ (Rh positivo). Dessa forma, o organismo da mãe rejeita o bebê devido à incompatibilidade sanguínea existente. A mãe fica sensibilizada durante a primeira gestação e uma possível Eritroblastose Fetal pode afetar as futuras gestações. O desenvolvimento de uma vacina para combater a DHRN foi pensado justamente em melhorar a qualidade de vida tanto da mãe, quanto do feto. O presente estudo tem por objetivo analisar através de uma revisão literária os benefícios do uso da imunoglobulina anti-D como profilaxia para interromper futuros riscos associados à Eritroblastose Fetal, além de fornecer à mãe um período gestacional de qualidade. Os resultados apontam que há uma grande possibilidade de evitar a DHRN através da administração da imunoglobulina anti-D no período de 28 semanas gestacionais ou 72 horas pós-parto, e ainda, o quão relevante é a determinação da tipagem sanguínea dos progenitores. Concluiu-se que a imunoglobulina anti-D é a principal profilaxia para evitar a Doença Hemolítica Perinatal, além de sua importância, garantindo uma qualidade de vida materno-fetal.

Palavras-chave: Eritroblastose Fetal, Imunoglobulina anti-D, Doença Neonatal, Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN), Doença Hemolítica.

ABSTRACT. Fetal Erythroblastosis, also known as Hemolytic Disease of the Newborn (RNRD) or Perinatal Hemolytic Disease, has been a little talked about in Brazil, but its incidence is high in the country. DHRN affects many fetuses and newborns, in which there is incompatibility between maternal-fetal blood due to its Rh factor. DHRN is an alteration caused during pregnancy, in which the mother is Rh- (Rh negative) and the fetus is Rh+ (Rh positive). In this way, the mother's organism rejects the baby due to the existing blood incompatibility. The mother is sensitized during the first pregnancy and a possible Fetal Erythroblastosis can affect future pregnancies. The development of a vaccine to combat DHRN was designed precisely to improve the quality of life of both the mother and the fetus. The present study aims to analyze through a literature review the benefits of using anti-D immunoglobulin as prophylaxis to stop future risks associated with Fetal Erythroblastosis, in addition to providing the mother with a quality gestational period. The results indicate that there is a great possibility of avoiding DHRN through the administration of anti-D immunoglobulin in the period of 28 gestational weeks or 72 hours postpartum, and also, how relevant is the determination of the blood typing of the parents. It was concluded that anti-D immunoglobulin is the main prophylaxis to prevent Perinatal Hemolytic Disease,

in addition to its importance, ensuring a maternal-fetal quality of life.

Keywords: Erythroblastosis Fetalis, anti-D Immunoglobulin, Neonatal Disease, Hemolytic Disease of the Newborn, Hemolytic Disease.

INTRODUÇÃO

Descoberto por Karl Landsteiner em 1901, o grupo sanguíneo ABO é dado como antígenos nos quais podem ser classificados de acordo com a sua presença ou a ausência na membrana das hemácias. (VIZZONI, 2016). Para a descoberta destes sistemas, são utilizados as técnicas de hemaglutinação direta, resultando nos subtipos A, B, AB e O e o teste reverso, que ocorre de acordo com os anticorpos séricos, ajudando na confirmação da classificação desse sistema, sendo assim de extrema importância a realização dos dois métodos. (VIZZONI, 2016).

O fator RH ou ainda, sistema Rh foi descoberto por Karl Landsteiner e Wiener ao estudarem sobre o sangue do macaco de gênero Rhesus. Ao injetarem o sangue do macaco em um coelho, pode-se observar a produção de anticorpos capazes de atacar as células do macaco. Os pesquisadores começaram a submeter sangue humano aos testes e perceberam que a maioria dos indivíduos tinha o sangue aglutinado em contato com o soro anti-Rh (antirrhesus). O sistema Rh, também de muita importância, é um sistema com maior complexidade, dando a classificação de positivo ou negativo, tendo o antígeno D como uma das classes que se destaca por ser o mais imunogênico. (ACIOLI, 2020; RIBEIRO, 2017).

Saber o grupo sanguíneo (ABO) e o fator Rh no qual faz parte, não apenas é importante para futuras doações ou transfusões de sangue, mas também quando se pensa em gravidez. Existem algumas doenças relacionadas à alteração do fator Rh, dentre elas, a Eritroblastose Fetal (DAMACENA et al, 2022).

A Eritroblastose Fetal ou Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN) é uma doença hemolítica que atinge os fetos, na qual há incompatibilidade entre o sangue materno-fetal devido ao seu fator Rh. A DHRN é uma alteração causada durante a gravidez, na qual a mãe é Rh- e o feto é Rh+. Dessa forma, o organismo da mãe rejeita o bebê, como se fosse um “invasor”, devido à incompatibilidade sanguínea existente. A mãe fica sensibilizada durante a primeira gestação e uma possível Eritroblastose Fetal pode afetar as futuras gestações. O bebê pode nascer principalmente com icterícia, anemia, hidropsia fetal e em casos mais graves pode chegar ao óbito (PAIXÃO; OLIVEIRA, 2014).

A DHRN se dá início com a descoberta da parteira Louise Bourgeois em 1909, que ao realizar um parto gemelar, reparou na cor do líquido que derramou durante a retirada dos bebês. Uma criança nasceu com hidropsia, mas já estava morta. A outra apresentava uma icterícia muito severa (RIBEIRO, 2017). Foi relacionado então a todos os quadros clínicos que os recém-nascidos apresentavam, como a hidropsia, icterícia e anemia hemolítica faziam parte de uma mesma doença. A hemólise que ocorria estava relacionada com a alta produção de eritroblastos no sangue e com isso ficou conhecida como Eritroblastose Fetal (RIBEIRO, 2017).

A doença se inicia quando a mãe, com antígeno Rh-, tem o primeiro contato transplacentário com o filho, que é Rh+. Essa exposição gera uma incompatibilidade por conta desse antígeno eritrocitário ser não próprio, criando assim um anticorpo anti-Rh (D), que se direciona contra o feto. Esse processo é dado como aloimunização. (BAIOCHI et al, 2004).

A aloimunização é classificada como primária, quando a produção de anticorpos é baixa, sendo normalmente IgM, e secundária, quando é criado o IgG, com maior produção de anticorpos. Essa sensibilização geralmente se dá início na primeira gestação, por volta da décima semana. O anticorpo produzido com esse primeiro contato é o IgM, que pela sua molécula ser de alto peso, não atravessa a barreira placentária e quando há uma segunda gravidez, o estímulo é maior, produzindo IgG, que tem baixo peso molecular, conseguindo atravessar a camada da placenta. Com isso, o primeiro filho não nascerá com a DHRN, mas com uma leve icterícia. O segundo filho nascerá com a doença de forma mais grave, podendo levar ao óbito. (RIBEIRO, 2017).

O diagnóstico da Eritroblastose Fetal é basicamente o teste para determinação do grupo sanguíneo ABO e Rh, além do Coombs indireto (CI) da mãe no pré-natal e Coombs direto (CD) do recém-nascido logo após o nascimento. O resultado é dado de acordo com a reação do Coombs indireto. Caso reagente, é necessário a titulação para informar a etapa que se encontra essa sensibilização, já que está presente o IgG antierotrocitário. A preocupação maior, se deve aos reagentes maiores que 1:16, onde o feto já pode sofrer com anemias graves e a profilaxia deve ser intensa. (NARDOZZA, 2020).

O tratamento do recém-nascido com DHRN exige um cuidado pós-natal para não deixar sequelas, já que o aumento da bilirrubina pode atravessar a barreira hematoencefálica e causar danos no sistema nervoso. Com isso, o tratamento mais indicado é a fototerapia, mais conhecido como banho de luz. Na anemia, caso esteja em estágio grave, é realizada a exsanguineotransfusão, que auxilia na remoção dos anticorpos anti-Rh (FILHO et al, 2022).

Faz-se importante ter em mente uma profilaxia para evitar a aloimunização por Rh. Uma vacina foi desenvolvida justamente para combater a Doença Hemolítica do Recém-Nascido e melhorar a qualidade de vida tanto da mãe, quanto do feto. Assim sendo, o presente artigo tem o objetivo de analisar os benefícios do uso da imunoglobulina anti-D como profilaxia para interromper futuros riscos associados à Eritroblastose Fetal, além de conscientizar as mulheres gestantes, independente da sua idade ou etnia, sobre a importância do uso desta vacina.

METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido através de uma revisão literária com base nos artigos publicados sobre o assunto dentro das plataformas Scielo, Google Acadêmico e Pubmed entre os anos 2001 e 2022. Neste artigo não houve contato direto com os pacientes. Foram utilizados artigos publicados nas línguas portuguesa e inglesa. Também foram pesquisados livros sobre o tema. Durante a realização do artigo, foram utilizados os seguintes descritores: Eritroblastose Fetal, Imunoglobulina anti-D, Doença Neonatal, Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN), Doença Hemolítica, Erythroblastosis Fetalis, anti-D Immunoglobulin, Neonatal Disease, Hemolytic Disease of the Newborn, Hemolytic Disease.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os anos 1960 e 1966, na Inglaterra e nos Estados Unidos, foi dado início às pesquisas sobre a imunoglobulina anti-D como prevenção da Doença Hemolítica Perinatal com a aloimunização Rh. A imunoglobulina anti-D é um hemoderivado, ou seja, deriva do plasma sanguíneo. Plasma este, obtido a partir de doadores anti-D negativos (FARMACÓPEIA BRASILEIRA, 6ª edição, 2019). Antes da sua administração, cerca de

80% dos casos de hidropsia fetal eram causados pela doença hemolítica (BESERRA, 2015).

A amostra final do estudo utilizou 10 (dez) artigos que atenderam ao objetivo proposto. A tabela 1 sintetiza os objetivos dos artigos com seus respectivos autores e ano de publicação.

Tabela 1 – Artigos relacionados ao tema do estudo sintetizados de acordo com os seus respectivos autores, ano de publicação e objetivos.

AUTOR	ANO	OBJETIVO
PAIXÃO e OLIVEIRA.	2014	Identificar, a partir de uma revisão literatura, a eficácia e resultados da utilização do soro antiglobulina humana anti-D na prevenção da patologia chamada Eritroblastose Fetal.
FERREIRA.	2018	Condensar o conhecimento produzido acerca da administração da imunoglobulina anti-D, com foco na identificação de suas possíveis falhas e as estratégias adotadas para que possa promover melhoria na assistência à saúde perinatal.
PACHECO.	2013	Propor uma metodologia para análise da distribuição da DHPN-RhD no Brasil e nas Regiões.
FRAGATA.	2014	Uso do plasma humano (componentes e derivados) na sua conservação e utilização terapêutica em ambiente hospitalar.
MCBAIN et al.	2015	Avaliar os efeitos da administração de imunoglobulina anti-D para as gestantes Rh negativas não sensibilizadas.
FILHO et al.	2022	Diagnóstico e tratamento da Doença Hemolítica do Recém-nascido
NARDOZZA.	2020	Fisiopatologia e importância do teste de Coombs para diagnóstico da Eritroblastose fetal.
BAIOCHI et al.	2004	Importância do uso da imunoglobulina anti-D.
ROSA.	2018	Buscar a relevância e evidências na literatura sobre a utilização do Teste de Antiglobulina Humana Indireto (TAI) em gestantes aloimunizadas.
VICENTE et al.	2003	Conduta preconizada para a profilaxia da isoimunização de grávidas RhD negativas.

Fonte: Próprio autor (baseado nas informações obtidas através dos artigos supracitados).

Analisando-se as publicações, verificou-se que a imunoglobulina anti-D trabalha neutralizando as hemácias fetais circulantes, impedindo o desenvolvimento de anticorpos anti-Rh no organismo materno e evitando que os mesmos atinjam o feto (BESERRA, 2015; RHOGAM®, 2022).

A imunoglobulina anti-D é fabricada a partir do plasma humano, sendo os doadores, homens que são sensibilizados voluntariamente, aplicando constantemente doses de hemácias Rh+, e mulheres em pós-menopausa que já foram sensibilizadas através da gravidez. (NARDOZZA; PARES, 2012)

De acordo com Nardozza e Pares (2012, p 93-98), a administração da imunoglobulina anti-D pode ocorrer por vários fatores. A tabela 2 contém os fatores que levam a administração e a quantidade a ser administrada.

Tabela 2 – Fatores pelos quais as gestantes recebem a imunoglobulina anti-D e suas respectivas quantidades a serem administradas.

FATORES DE ADMINISTRAÇÃO	QUANTIDADE A SER ADMINISTRADA
A gestante ser Rh negativo e não ser sensibilizada pelo anticorpo anti-D (teste de Coombs indireto não reagente), com o parceiro Rh+ ou indeterminado, administrando na 28ª semana de gestação.	250 a 300 mcg de forma intramuscular.
O recém-nascido ser Rh+ ou ter D fraco, teste de Coombs direto não reagente, administrando na mãe entre as primeiras 72 horas pós-parto ou até 28 dias, sendo 3 semanas depois da primeira dose.	250 a 300 mcg de forma intramuscular.
Gravidez molar, ectópica, aborto, sangramentos, trauma abdominal, versão cefálica externa, feto morto, amniocentese, sendo a paciente Rh- e teste de Coombs não reagente e parceiro Rh+ ou indeterminado.	250 a 300 mcg de forma intramuscular.

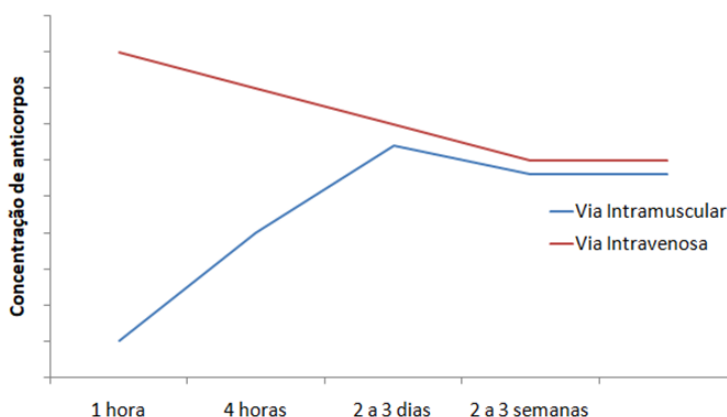
Fonte: Próprio autor (baseado nas informações obtidas através do livro Doença Hemolítica Perinatal dos autores Nardozza e Pares, 2012).

No início dos estudos para determinar a quantidade da dose injetada, utilizavam de 1.000 mcg (microgramas) a 5.000 mcg. Porém, em 1968, surgiram alguns relatos de que uma menor quantidade, variando entre 145 a 435 mcg teria o mesmo efeito, diminuindo a dose para obter uma economia de anti-D, já que era um anticorpo escasso. É importante ressaltar que na dose da vacina, quanto menor o intervalo entre a ocorrência da doença até a aplicação, maior a eficácia na profilaxia (NARDOZZA; PARES, 2012).

A farmacocinética da imunoglobulina anti-D varia de acordo com a via de administração. Através da injeção intramuscular, os níveis mensuráveis de anticorpos começam a ser detectados a partir de 4 horas após a administração. Por essa via, a imunoglobulina é lentamente absorvida e espalhada pela circulação sanguínea, atingindo em 2 a 3 dias sua concentração máxima. Em contrapartida, a injeção intravenosa é rapidamente distribuída, atingindo os níveis mensuráveis de anticorpos imediatamente. Após 2 a 3 semanas da administração, os níveis séricos são alinhados e já não é possível diferenciar as duas vias de administração (RHOPHYLAC®, 2018).

A meia-vida da imunoglobulina anti-D pode variar entre 3 a 4 semanas em indivíduos com níveis normais de IgG (RHOPHYLAC®, 2018). O gráfico 1 mostra como varia a concentração de anticorpos de acordo com a via e o tempo após a administração da imunoglobulina anti-D.

Gráfico 1 – Farmacocinética da imunoglobulina anti-D Rhophylac®



Fonte: Próprio autor (baseado nas informações obtidas através da bula da imunoglobulina anti-D Rhophylac®).

No organismo materno, a imunoglobulina anti-D tem curta duração, em média 3 meses. Com isso, é preciso receber a vacina em futuras gestações ou pós-partos, pois seu efeito não é prolongado. Para isso, é preciso realizar o teste de Coombs indireto. Se o mesmo der não reagente, a gestante precisará receber mais uma dose da imunoglobulina anti-D (CARVALHO, 2020).

Vale ressaltar que a vacina imunoglobulina anti-D é administrada apenas após a assinatura da gestante em um prévio termo de consentimento livre e esclarecido, sem tal assinatura não é permitida a administração da vacina (ATAÍDE, 2016).

De acordo com a autora Ana Beserra (2015), a imunoglobulina anti-D possui outras denominações, dentre elas: imunoglobulina anti Rh, imunoglobulina contra antígeno D, vacina anti Rh, vacina imunoglobulina anti Rh, vacina imunoglobulina anti D.

Dentre os nomes supracitados, ainda existem diversas marcas disponíveis no mercado, como Matergam, Partogama, Rhophylac® ou RhoGAM® (OLIVEIRA; NOGUEIRA, 2012). A RhoGAM® possui sua própria empresa para fabricação das vacinas desde 1968, sendo uma das primeiras empresas a produzir tal imunoglobulina. Os efeitos colaterais mais comuns são inchaço, endurecimento, rubor e dor leve no local da injeção (RHOGAM®, 2022).

De acordo com o advogado especialista em saúde, Elton Fernandes, o SUS disponibiliza a imunoglobulina anti-D para as mulheres que não possuem condição financeira o suficiente para adquirir o tratamento, além do seu médico declarar que não há outro medicamento que tenha o mesmo efeito e o mesmo deve ter registro na Anvisa.

Mesmo com o uso da vacina imunoglobulina anti-D, ainda há muitos casos de Eritroblastose Fetal, sendo uma causa de mortalidade perinatal relevante. Isso ocorre devido ao não cumprimento dos protocolos propostos pelo Ministério da Saúde e pelo acompanhamento gestacional ineficiente (ATAÍDE, 2016). Há uma grande falha no acompanhamento gestacional devido a falta de orientação por parte dos profissionais da saúde que não são treinados e especializados para lidar com tal doença. Além das falhas que podem ocorrer na área clínica e laboratorial, sendo elas: omissão ou administração tardia da vacina; uso em gestantes Rh+; pacientes já aloimunizadas; mães com recém-nascidos Rh-; uso de quantidade insuficiente; erros de transporte e armazenamento da imunoglobulina (BESERRA, 2015).

CONCLUSÃO

É possível observar a extrema importância do conhecimento do sistema Rh tanto paterno, quanto materno durante a gestação, pois a principal causa da DHRN é a aloimunização materna, sendo o filho do tipo sanguíneo herdado do pai Rh positivo e a mãe Rh negativo.

A Eritroblastose Fetal, por ser considerada uma doença hemolítica grave, pode causar sérios danos ao bebê, desde uma anemia profunda até mesmo a morte.

O conhecimento da vacina, que hoje é um dos principais métodos de profilaxia da doença e também de tratamento, deve ser disponibilizada em todos os postos de saúde e hospitais, tanto como também a realização de campanhas para as futuras famílias que serão construídas terem todo o conhecimento necessário para ao final da gestação, não sofrer com os impactos causados por conta da aloimunização.

A ocorrência da doença ainda é pouco falada, colocando em risco as futuras mães e filhos, que não realizam os exames pré-natais, principalmente de tipagem sanguínea e Coombs, tendo em risco a vida de ambos. O que se pode apontar novamente, é que a aloimunização é prevenível. Depende da disponibilidade do insumo, rede de organização para atender pacientes Rh-, além disso, é importante que os profissionais da saúde tenham conhecimento sobre tal doença perinatal e saibam lidar com a mãe e com o feto. Portanto, faz-se necessário mais estudos sobre o tema.

REFERÊNCIAS

ACIOLI, M.F. **Herança de Grupos Sanguíneos**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Hemocomponentes e Hemoderivados**. Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, Volume II – Monografias. 2019.

ATAÍDE, E.M.S. **A Importância do Diagnóstico Laboratorial e da Profilaxia na Aloimunização em Gestantes Rh Negativo: Uma Revisão da Literatura.** Universidade Federal de Campina Grande Centro de Educação e Saúde – Campus Cuité. 2016.

BAIOCHI, E.; CAMANO, L.; BORDIN A.P; ANDRADE, C.M.A; TRAINA, E.. **Porque Usamos Imunoglobulina Anti-D em Excesso no Abortamento Precoce?.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2004.

BESERRA, A. **Noções Básicas de Aloimunização RhD na Gestação.** 1. ed. Curitiba. Editora CRV. 2015. 72 p.

CARVALHO, C. **Fator Rh na gestação: Quando tomar a vacina Rogan?.** NACE®, 2020. Disponível em: <https://nace.igenomix.com.br/blog/fator-rh-na-gravidez-vacina-rogan/>. Acesso em: 18 de novembro de 2022.

DAMACENA M.I.S; CARDOSO E.S; MALTEZO D.P; ROSSI A.A.B; **Frequência Fenotípica, Alélica e Genotípica dos Grupos Sanguíneos ABO e Rh entre os Moradores da Comunidade Novo Cruzeiro, Alta Floresta/MT.** Ensaios e Ciências, v.26, n.1, 2022, p.105-111. 2022.

FERNANDES, E. **Imunoglobulina Humana Pelo SUS: Entenda Como Ter Acesso.** YouTube, 14 de outubro de 2020. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=9F8_bngwtv8. Acesso em: 24 de outubro de 2022.

FERREIRA, L.A. **Administração de Imunoglobulina Anti-D em Mulheres Rh Negativo: Revisão Integrativa.** Universidade de Brasília. 2018.

FILHO, P.S.P.S; LEMOS, A.S; SANTOS, R.L; SAMPAIO, Y.R.P; SILVA,C.P.S; SILVA,F.M; PENHA, A..G; VIEIRA,L.R; BASTOS.M.F.L; TEIXEIRA,L.S.C; MARQUES, L.L.B.L; SEZERDO,M.C.C; VASCONCELOS, B,S,V; CHAGAS, D.B; SILVA,T.A.R.P; RIBEIRO, M.G.S; COSTAQ, T.R.M; TERTO, W.D.S. **Doença Hemolítica do Recém-nascido (Rritroblastose Fetal): do Diagnóstico ao Tratamento.** Research, Society and Development. 2022.

FRAGATA C.G. **Plasma Humano: Componentes e Derivados (Conservação e Utilização Terapêutica em Ambiente Hospitalar).** Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz. 2014.

MCBAIN, R.D; CROWTHER, C.A; MIDDLETON P. **Anti-D Administration in Pregnancy For Preventing Rhesus Alloimmunisation.** Cochrane Library. 2015.

MUNDO EDUCAÇÃO. **Eritroblastose Fetal.** Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/eritroblastose-fetal.htm>. Acesso em: 15 de novembro de 2022.

NARDOZZA, L.M.M. **Doença Hemolítica Perinatal.** FEMINA 2020; 48(6): 369-74.

NARDOZZA, L.M.M; PARES, D.B.S. **Doença Hemolítica Perinatal.** 1. ed. Barueri. Editora Manole. 2012. 140 p.

OLIVEIRA J.D; NOGUEIRA T.P. **Análise da Incidência de Incompatibilidade Consanguínea Materno-Fetal e Eritroblastose Fetal de Neonatos no Hospital de Urgências de Trindade-Go, no Mês de Outubro de 2012.** Faculdade União de Goyazes – FUG. 2012.

PACHECO C.A.M.S. **Doença Hemolítica Perinatal Rhd: Um Problema de Saúde Pública no Brasil.** Fundação Oswaldo Cruz Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, Fernandes Figueira. 2013.

PAIXÃO, L.S. Da; OLIVEIRA, M.L. **A Eficácia da Utilização do Soro Antiglobulina Humana Anti-D na Prevenção da Eritroblastose Fetal.** Universidade Federal do Pará. 2014.

RIBEIRO, N.N.L. **Doença Hemolítica Perinatal: Uma Breve Revisão Da Literatura.** Universidade Federal Fluminense. 2017.

RHOGAM®. **Imunoglobulina Humana.** Disponível em: <https://www.rhogam.com/>. Acesso em: 28 de setembro de 2022.

RHOGAM. **Imunoglobulina Humana.** Disponível em: <file:///C:/Users/DELL/Desktop/Aulas%20presenciais%208%C2%BA%20semestre/Trabalho%20de%20conclus%C3%A3o%20de%20curso/Artigos%20TCC/RhoGAM%20Patient%20Brochure.pdf>. Acesso em: 28 de setembro de 2022.

RHOPHYLAC® **Imunoglobulina Humana Anti-D.** Solução injetável. Responsável técnico: Cristina J. Nakai. Berna – Suíça. CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda., 2018. 1 bula de remédio. 13 p. Disponível em: <https://www.spharmus.com.br/wp-content/uploads/2019/10/rhophylac.pdf>. Acesso em: 1 de novembro de 2022.

ROSA, L.S. **Teste de Antiblobulina Humana Indireto Em Gestantes Aloimunizadas: Uma Revisão Sistemática.** Universidade Federal de Santa Catarina. 2018.

VICENTE, L.F; PINTO, G; SERRANO, F; SOARES, C; ALEGRIA, A.M. **Profilaxia da Isoimunização RhD: Uma Proposta de Protocolo.** ACTA Médica Portuguesa 2003; 16: 255-260. 2003.

VIZZONI, A. G. **Fundamentos e Técnicas em Banco de Sangue.** 1. ed. Editora Érica, 2016. 112 p.