



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

**ALOANTICORPOS ERITROCITÁRIOS NÃO ANTI-RhD E  
SUA ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA HEMOLÍTICA DO  
RECÉM-NASCIDO**

ISIS NIKIELLEN DE QUEIROZ BARBOSA

JOÃO PESSOA-PB  
2023

ISIS NIKIELLEN DE QUEIROZ BARBOSA

**ALOANTICORPOS ERITROCITÁRIOS NÃO ANTI-RhD E  
SUA ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA HEMOLÍTICA DO  
RECÉM-NASCIDO**

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal da Paraíba.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Joelma Rodrigues de Souza

JOÃO PESSOA-PB  
2023

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

B238a Barbosa, Isis Nikiellen de Queiroz.

Aloanticorpos eritrocitários não anti-RhD e sua  
associação coma Doença Hemolítica do Recém-nascido /  
Isis Nikiellen de Queiroz Barbosa. - João Pessoa, 2023.  
44 f. : il.

Orientadora : Joelma Rodrigues de Souza.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Aloanticorpos. 2. DHRN. 3. Gravidez. I. Souza,  
Joelma Rodrigues de. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616-097.3

ISIS NIKIELLEN DE QUEIROZ BARBOSA

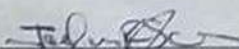
ALOANTICORPOS ERITROCITÁRIOS NÃO ANTI-RhD E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Biomedicina, como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina pela  
Universidade Federal da Paraíba.

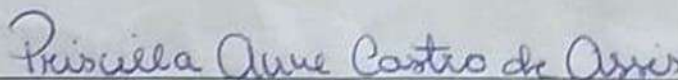
Orientadora: Prof.ª Dr.ª Joelma Rodrigues de Souza

Aprovado em: 01 de junho de 2023.

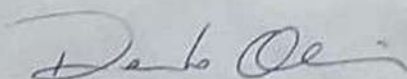
**BANCA EXAMINADORA**



Prof.ª Dr.ª Joelma Rodrigues de Souza (Orientadora)  
Departamento de Fisiologia e Patologia – Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof. Dr.ª Priscilla Anne Castro de Assis  
Departamento de Fisiologia e Patologia – Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof. Dr. Renato Antônio dos Santos Oliveira  
Departamento de Fisiologia e Patologia – Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

## **AGRADECIMENTOS**

Há um versículo bíblico que diz: “Todas as coisas foram feitas por Ele, e sem Ele nada do que foi feito se fez”. Assim, com o coração transbordando de alegria e gratidão, agradeço a Deus por ter me permitido chegar até aqui sem nunca, nem por um momento, ter me deixado só. Agradeço também aos meus pais, Jean e Joseane, por todo apoio, cuidado e amor. Sei de toda a renúncia, esforço e dedicação empenhado por vocês pra que eu pudesse viver essa realização. Por isso e portudo, sou eternamente grata e espero retribui-los todos os dias em que eu viver, dizendo que essa conquista é tão de vocês quanto minha. Agradeço também a toda minha família- tios tias, primos, primas avós- mas especialmente às minhas tias Jocely e Conceição por terem sempre me amado como uma própria filha e nunca duvidado da minha capacidade.

Aos amigos da minha cidade por sempre estarem presentes mesmo distantes geograficamente. Aos amigos de turma por termos continuado firmes no objetivo, embora tenhamos enfrentado grandes obstáculos durante esses 5 anos e alguns meses, dentre eles uma pandemia. Tenho muito orgulho de vocês e sei do grande potencial que possuem. Em especial, a Mônica e Eduardo por serem minha família quando a de sangue não pôde se fazer presente e pelo laço criado que se estende muito além do concreto das salas de aula. Os dias pesados se tornam mais leves, o cansaço tende a virar piada, a amizade acalenta o coração quando a tristeza quer tomar conta, a localização geográfica é sempre o menor dos problemas e a felicidade é sempre reverberada pela sincera e fiel torcida. São momentos gravados a pedra na memória e na alma, vocês são um verdadeiro presente.

Por fim, à minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Joelma Rodrigues pela disponibilidade, paciência em ensinar e pelo exemplo marcante em ser o retrato de um profissional que tem amor e dedicação ao que faz independente das limitações que persistem em aparecer.

## RESUMO

Aloimunização se caracteriza pela formação de anticorpos contra antígenos não próprios, mas provenientes de um indivíduo geneticamente distinto. Esses anticorpos podem se dirigir contra antígenos eritrocitários pertencentes a sistemas sanguíneos envolvidos com a formação de anticorpos irregulares. Em aloimunizações derivadas de gestações, hemácias fetais alcançam a circulação materna e, por expressar antígenos paternos, desencadeiam a produção desses anticorpos irregulares. Essas proteínas em uma posterior exposição, passam a reagir contra as hemácias fetais que possuem os antígenos ausentes na mãe, podendo provocar complicações gestacionais como anemia, hiperbilirrubinemia, alteração da pressão coloidosmótica plasmática, bem como a doença hemolítica do Recém-nascido – DHRN. Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a frequência de aloanticorpos maternos não anti-RhD e sua associação com a doença hemolítica do recém-nascido. Trata-se de uma pesquisa descritiva, exploratória, do tipo levantamento bibliográfico, que utilizou as bases de dados Periódico Capes, *Pubmed* e *Science Direct*. Essa pesquisa evidenciou que os anticorpos dirigidos contra antígenos dos sistemas Rh, Kell, Kidd, Duffy e MNS são aqueles frequentemente associados com complicações gestacionais e com a DHRN. A presença de associações de aloanticorpos maternos apresenta maior envolvimento e maior de gravidade no desenvolvimento da eritroblastose fetal. Complicações hipertensivas, parto prematuro, abortos, anemia e hiperbilirrubinemia estão associadas com outras alterações gestacionais atribuídas à presença de aloanticorpos. Assim, testes laboratoriais para identificação de aloanticorpos, fenotipagem eritrocitária, imunoglobulina intravenosa, fototerapia, transfusões intrauterinas, exsanguíneo transfusão, políticas de prevenção contra aloimunização em mulheres transfundidas em idade fértil e conscientização dos profissionais de saúde sobre a fisiopatologia e terapêutica da DHRN e complicações gestacionais decorridas da aloimunização podem minimizar e prevenir os efeitos deletérios desencadeados pelos aloanticorpos maternos.

**Palavras-chave:** aloanticorpos; doença Hemolítica do recém nascido; gravidez.

## ABSTRACT

### NON-ANTI-RhD ALLOANTIBODIES AND THEIR ASSOCIATION WITH HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN

Alloimmunization is characterized by the formation of antibodies against non-self antigens, but coming from a genetically distinct individual. These antibodies can be directed against erythrocyte antigens belonging to blood systems involved with the formation of irregular antibodies. Alloimmunizations derived from pregnancy, fetal red blood cells reach the maternal circulation and, by expressing paternal antigens, trigger the production of these irregular antibodies. These proteins, in a subsequent exposure, start to react against the fetal red blood cells that have the antigens absent in the mother, which can cause gestational complications such as anemia, hyperbilirubinemia, alteration of the plasmatic colloid osmotic pressure, as well as the hemolytic disease of the Newborn - DHRN. Thus, the present study aims to evaluate the frequency of maternal non-anti-RhD alloantibodies and their association with hemolytic disease of the newborn. This is a descriptive, exploratory research, of the bibliographical survey type, which used the Periódico Capes, Pubmed and Science Direct databases. This research showed that antibodies directed against antigens of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and MNS systems are those frequently associated with gestational complications and with DHRN. The presence of associations of maternal alloantibodies shows greater involvement and a greater degree of severity in the development of erythroblastosis fetalis. Hypertensive complications, premature birth, miscarriages, anemia and hyperbilirubinemia are associated with other gestational changes attributed to the presence of alloantibodies. Thus, laboratory tests to identify alloantibodies, erythrocyte phenotyping, intravenous immunoglobulin, phototherapy, intrauterine transfusions, exchange transfusion, prevention policies against alloimmunization in transfused women of childbearing age and awareness of health professionals about the pathophysiology and therapy of DHRN and gestational complications resulting from alloimmunization can minimize and prevent the deleterious effects triggered by maternal alloantibodies.

**Key words:** alloantibodies; hemolytic disease of the new born; pregnancy.

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	8
<b>2 OBJETIVOS</b>	9
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	10
3.1 SISTEMA IMUNE	10
3.2 ANTICORPOS E IMUNIDADE HUMORAL	11
3.3 IMUNIDADE NA GESTAÇÃO	13
3.4 ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS	14
3.5 ALOIMUNIZAÇÃO, PESQUISA DE ANTICORPOS IRREGULARES E COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS	22
<b>4 METODOLOGIA</b>	24
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	26
5.1 FREQUÊNCIA DE ALOANTICORPOS EM GESTANTES NO MUNDO E NO BRASIL	26
5.2 COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS E DHRN NO MUNDO E NO BRASIL	30
5.3 INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS UTILIZADAS NA DHRN E EM OUTRAS COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS	32
<b>6 CONCLUSÃO</b>	34
REFERÊNCIAS	35

## 1 INTRODUÇÃO

A exposição às substâncias e moléculas que não fazem parte do organismo, também chamados de antígenos, pode desencadear o desenvolvimento de uma resposta imune com formação e produção de anticorpos. A produção dessas proteínas contra antígenos não próprios provenientes de indivíduos geneticamente distintos é chamada de aloimunização. Esta pode acontecer em situações de transfusão sanguínea, abortos e gestações, em que os antígenos eritrocitários não apresentam compatibilidade entre os envolvidos- doador/receptor e gestante/feto (PARHAN, 2014).

Os antígenos eritrocitários são moléculas de natureza proteica, glicídica, ou ainda glicoproteicas presentes na superfície da membrana plasmática da hemácia. Atuam em funções de transporte, sinalização, ação enzimática entre outras e são classificados em grupos ou sistemas. Alguns desses antígenos influenciam a formação de anticorpos irregulares, que se caracterizam por serem produzidos mediante exposição ao antígeno, sendo sua ocorrência não esperada. Cerca de 600 antígenos eritrocitários já foram identificados, dos quais 354 pertencem a 44 sistemas de grupos sanguíneos reconhecidos (*International Society of Blood Transfusion, 2023*). Antígenos dos sistemas Rh, Kell, Kidd e Duffy são os principais envolvidos na formação de anticorpos irregulares após exposição a antígenos não próprios. São bastante imunogênicos e por isso são capazes de desencadear uma resposta imune significativa (*INTERNATIONAL SOCIETY OF BLOOD TRANSFUSION, 2023; STEPHENS et al., 2013*).

Em situações de aloimunização derivada de gestações, hemácias pertencentes ao feto alcançam a circulação materna. Tendo as hemácias fetais a expressão de antígenos paternos, sua exposição desencadeia a formação de anticorpos contra os antígenos ausentes na mãe. Esses anticorpos, em uma posterior exposição, passam a reagir contra as hemácias fetais que possuem os antígenos ausentes nas hemácias maternas, provocando a Doença Hemolítica do Recém-nascido – DHRN, também chamada de eritroblastose fetal ou doença hemolítica perinatal – DHPN (LIMA, 2015).

A DHRN se caracteriza pela intensa hemólise, desencadeada pela resposta humoral adaptativa, mediante interação antígeno-anticorpo, que desencadeia

opsonização e fagocitose celular, ativação do sistema complemento e das células natural killer. Clinicamente, a hemólise constante resulta em alteração da circulação portal e produção de albumina, com alteração da pressão coloidosmótica plasmática, que desequilibra a hemodinâmica, falência cardíaca, encefalopatia bilirrubínica – kernicterus – com lesões significativas no sistema nervoso, desenvolvimento de eritropoese extra-medular e hipóxia tissular. Laboratorialmente, a destruição eritrocitária desencadeia anemia, com presença de precursores da linhagem eritróide – os eritroblastos - na circulação periférica fetal ou do RN, cursando com aumento significativo dos níveis séricos de bilirrubina indireta, reticulocitose e teste da antiglobulina humana direto – TAD – positivo. Embora anticorpos anti-RhD sejam aqueles mais descritos e envolvidos na aloimunização materna, anticorpos contra outros sistemas eritrocitários podem ocasionar a DHRN e outras complicações gestacionais como hidropsia, falência cardíaca, risco de óbito intrauterino, prematuridade, assim como causar complicações de saúde também para a genitora (DROR; CHAN; BAKER; AVILA, 2018).

Assim, a identificação de anticorpos maternos contra antígenos eritrocitários fetais pode prevenir ou minimizar as complicações gestacionais e a doença hemolítica do recém nascido, bem como auxiliar estratégias terapêuticas que visam a saúde da gestante e do feto/neonato.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a frequência de aloanticorpos não anti-RhD e sua associação com a doença hemolítica do recém-nascido - DHRN.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a frequência de aloanticorpos maternos não anti-RhD na população mundial e no Brasil;
- Correlacionar a presença de aloanticorpos maternos e a doença hemolítica do recém nascido;
- Correlacionar a presença de aloanticorpos maternos e outras

complicações gestacionais;

- Identificar as principais intervenções terapêuticas utilizadas para a DHRN e outras complicações gestacionais.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

Embora a principal classificação em relação a anticorpos seja conforme as classes a que pertencem, outras categorizações, sobretudo em imuno-hematologia são realizadas referindo-se à origem e estímulo. Quanto à origem, o conceito de aloanticorpos é tido quando estes são formados a partir da exposição de um indivíduo a antígenos de um indivíduo diferente geneticamente, diferindo de autoanticorpos, que são formados contra antígenos próprios. Quanto ao estímulo, podem ser classificados em anticorpos irregulares, quando são produzidos apenas após exposição prévia ao antígeno estranho, e em imunes quando são capazes de ativar o sistema imune com participação T-dependente. Além disso, podem ser classificados como anticorpos naturais - formam-se contra antígenos não presentes no indivíduo, sem necessidade de contato prévio com o antígeno, e regulares, em que a presença é esperada como os relacionados ao sistema ABO (GIRELLO; KUHN, 2016).

#### 3.1 SISTEMA IMUNE

Sendo o conjunto de células e moléculas responsáveis pela imunidade, o sistema imune apresenta como função primordial a atuação na defesa do organismo contra agentes estranhos. Apesar da maioria das respostas imunológicas serem causadas por infecções de microrganismos, suas substâncias e moléculas não são as únicas capazes de desencadear uma resposta imune. Toda e qualquer substância reconhecida pelo organismo como não próprio, pode ser capaz de gerar essa ação coordenada e organizada do sistema imune, e o agente desencadeante desta resposta é denominado de antígeno (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

O sistema imunológico é dividido em componentes pertencentes à imunidade inata ou à imunidade adaptativa. A imunidade inata é caracterizada como a frente imediata de resposta contra os antígenos reconhecidos e conta com as células mielóides como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, além da linhagem

linfóide como as células linfóides inatas – ILC – como os linfócitos natural killer, como componente celular, e proteínas solúveis como pentraxinas, colectinas, ficolinas e proteínas do sistema complemento como componentes humorais. Além de atuar como primeira linha de defesa, esses componentes podem debelar a infecção ou estimular componentes da imunidade adaptativa. Esta última, por ser mais específica e promover a formação de células de memória, atua de maneira tardia e tem células linfóides, como os linfócitos T e B como componentes (PARHAN, 2011).

Os linfócitos B originários e maturados na medula óssea, após ativação, desenvolvem-se em plasmócitos secretores de imunoglobulinas ou anticorpos específicos, que respondem pela imunidade humoral adaptativa. Já os linfócitos T, com origem medular e maturação no timo, classificam-se em dois grandes grupos, os linfócitos T auxiliares que expressam o marcador CD4+, e após ativação se dividem em subpopulações celulares, secretores de citocinas ; e os linfócitos T citotóxicos, que expressam o marcador CD8+, que depois de ativados, liberam mediadores citolíticos contra células-alvo infectadas ou transformadas (ROITT *et al.*, 2018).

### 3.2 ANTICORPOS E IMUNIDADE HUMORAL

As imunoglobulinas (Ig) são proteínas globulares, que quando dirigidas ao antígeno em particular, são chamadas de anticorpos, que podem se apresentar na sua forma circulante ou aderida a membranas de células B, onde atuam como receptores - BCR. Essas proteínas têm grande participação e assumem um papel importante dentro das respostas imunes adaptativas. Dentre suas muitas características, sua especificidade, a qual permite ligação com estruturas particulares do antígeno (epítipo), com fins de neutralização, além da atividade biológica dependentes das classes a que pertencem. Estas exibem múltiplas coletâneas quanto às estruturas às quais podem se conectar, mantendo, porém, a especificidade aos epítipos aos quais se ligam (COICO *et al.*, 2010).

Molecularmente, essas proteínas são formadas por cadeias de polipeptídios, leves e pesadas, em relação ao seu peso molecular, ligada por pontes dissulfetos e separadas em regiões constantes e variáveis que, podem alterar-se em número a depender da classe da Ig. As regiões variáveis são as responsáveis pela ligação ao antígeno, ao passo em que às constantes assumem as funções biológicas

pertinentes às classes. De forma geral, essas funções incluem a ativação do sistema complemento, neutralização de microrganismos e toxinas, opsonização para fagocitose, citotoxicidade mediada por anticorpo, proteção de mucosas, tendo cada classe suas particularidades (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Existem cinco classes de Imunoglobulinas conhecidas: IgA, IgD, IgE, IgM, IgG. A imunoglobulina A atua na imunidade de mucosas e está presente em fluidos biológicos como suor, lágrimas, saliva, secreção intestinal, entre outros. A IgD, diferente das demais, não se apresenta na forma circulante, mas como receptor de membrana no linfócito B. Como BCR, ao interagir com o antígeno específico, desencadeia a diferenciação celular em plasmócito secretor de novas imunoglobulinas. A IgE está ligada a reações alérgicas, atuando também frente as parasitoses helmínticas juntamente com eosinófilos para impedir o avanço da infecção (AYRES, 2017)

As imunoglobulinas da classe IgM são pentâmeros (circulantes) mas também podem se apresentar como monômeros na superfície das células B, onde atuam como BCR. Em sua forma pentamérica, disponibiliza mais locais de ligação e maior avidéz a antígenos, agindo de forma mais eficiente quando comparada as outras classes no âmbito de ativar o sistema complemento, que culmina na lise celular e processos de aglutinação como a hemaglutinação. É a primeira imunoglobulina a ser produzida na resposta imune primária e assim, marca a fase aguda das infecções. A IgG é a imunoglobulina de maior concentração plasmática, presente em maior número também no organismo de recém-nascidos, pois tem a capacidade de atravessar à barreira transplacentária através de seu receptor FcRn, bem como está presente no leite materno. Ademais, apresenta capacidade de opsonizar os antígenos a que se liga para destruição por células fagocitárias como macrófagos e neutrófilos, ativa células NK e o sistema complemento, faz *feedback* negativo em linfócitos B e é abundante na resposta imune secundária (MURPHY, 2014).

Dessa forma, a imunidade humoral adaptativa é a resposta imune que envolve a ação mediada por anticorpos. Sucede de duas maneiras, primária e secundária. Na primária o anticorpo é ligado pela primeira vez ao antígeno e a resposta se dá de modo mais demorado, pois leva cerca de 5-10 dias para que novos anticorpos, secretados por células B, agora em maior quantidade e específicos para tal antígeno, sejam produzidos. Este é o motivo pelo qual há a

presença de anticorpos no soro por um maior período de tempo após infecção ou sensibilização, sendo o primeiro a ser formado pertencente à classe IgM em maior número, seguidos por IgG em número menos expressivo (LEVINSON, 2016).

A resposta secundária acontece quando o organismo é exposto ao mesmo antígeno que gerou a resposta primária ou a um outro antígeno que compartilhe grandes similaridades. Os anticorpos agora carregam a capacidade de responder de forma mais rápida. Essa resposta tem a característica de apresentar altos títulos de anticorpos em um curto período de tempo devido as chamadas células de memória. Outra diferença é que na resposta secundária, anticorpos IgG são gerados em maior número e persistem na circulação por mais tempo que na resposta primária e embora IgM também seja produzida, não é tão significativa quando comparado a produção de IgG (LEVINSON, 2016).

### 3.3 IMUNIDADE NA GESTAÇÃO

Na gestação, o organismo assume um estado fisiológico particular. Há mudanças nos níveis e tipos de hormônios presentes, assim como nos aspectos imunes. Quando ocorre a implantação e o conseqüente crescimento e desenvolvimento do embrião e da placenta, células desse embrião carregam consigo moléculas e antígenos não maternos. Parte de seu ácido desoxirribonucleico - DNA - deriva de origem paterna, por isso, o sistema imune materno pode reconhecer tais antígenos como não próprios e responder contra eles. Dessa forma, o organismo materno precisa desenvolver uma imunotolerância aos antígenos fetais a fim de que a gestação possa prosseguir (MOR *et al.*, 2017).

A imunotolerância materna se desenvolve pela ação de muitos agentes moleculares e celulares. Um deles são as células do trofoblasto placentário e sua modulação e influência na ação das células imunes maternas como linfócitos T citotóxicos, linfócitos NK, células B, células apresentadoras de antígenos - APC -, entre outras células presentes na decídua uterina materna. Por estarem submetidos a essa influência, podem ter ação limitada ou perfil inflamatório modificado e tolerado, como os macrófagos, ou ainda, a mudança na produção do perfil de anticorpos não citotóxicos contra as células fetais, já que grande parte dos anticorpos que integram o sistema imune do recém-nascido são derivados da produção materna (FUHLER, 2017).

Há também mudanças que vão além do útero, como a maior atividade do sistema complemento e o estado de hipercoagulação, em que o risco de trombose endovenosa é amplificado. Apesar de todas essas mudanças, caso células eritrocitárias fetais atinjam a circulação materna, os antígenos eritrocitários fetais/paternos podem gerar uma resposta imune significativa (ABU-RAYA *et al.*, 2020).

### 3.4 ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

Os antígenos eritrocitários são moléculas presentes na face externa da membrana plasmática dos eritrócitos, podendo ser proteínas, carboidratos ou ainda glicoproteínas onde exercem funções fisiológicas para o funcionamento da célula. Há a ocorrência de polimorfismo dentro de uma população e são classificados dentro de sistemas, coleções e séries. A importância da identificação desses antígenos se dá pela relevância de sua presença para transfusões sanguíneas, gestações e transplante de órgãos, nas quais podem haver sérias complicações como reações transfusionais, doença hemolítica do feto e do recém-nascido e a rejeição do órgão transplantado (COVAS, 2013).

Um grupo ou sistema sanguíneo é definido pela presença ou ausência de determinado antígeno na superfície celular do eritrócito, que são controlados por *locus* ou *loci* intimamente ligados a genes homólogos, ocorrendo nenhuma ou raras recombinações entre eles. A Sociedade Internacional de Transfusão sanguínea - ISBT, registra oficialmente 44 sistemas que contam com 354 antígenos eritrocitários reconhecidos, os quais são deliberados por 49 genes. Existem outras classificações como coleções e séries (*INTERNATIONAL SOCIETY OF BLOOD TRANSFUSION*, 2023)

Coleções são grupos de antígenos similares bioquímica, sorológica ou geneticamente, mas nos quais o caráter genético ainda não é bem esclarecido e por isso não podem ser classificados como sistemas. As séries são antígenos que não são classificados nem entre sistemas ou coleções, mas possuem baixa (700) ou alta frequência (901) na população (Figura 1). A primeira descrição sobre grupos sanguíneos ocorreu em 1900, quando Landsteiner percebeu que, quando os eritrócitos eram colocados em contato com o plasma de diferentes indivíduos, aglutinava-se entre si (BRASIL, 2022; DANIELS, 2017; *INTERNATIONAL SOCIETY*

OF BLOOD TRANSFUSION, 2023; GIRELLO, KHUN, 2016; LANDSTEINER,1900/2004 ).

Dentre os sistemas sanguíneos, o mais antigo e difundido é o sistema ABO, cujos antígenos são altamente imunogênicos e dependentes do sistema H. O Sistema H possui um único antígeno - AgH, produto secundário do gene *FUT1* ou gene *H* (*HH* ou *Hh*) expresso nos eritroblastos de 99,99% da população mundial. Localizado no cromossomo 19 (19q13), o gene *FUT1* codifica a enzima Fucosil transferase que adiciona uma L- Fucose a um oligossacarídeo precursor presente nos eritroblastos, formando assim o antígeno H. O *locus* ABO se encontra localizado no cromossomo 9 (9q34.1- 9q34.2). Para formação dos antígenos do Sistema ABO têm-se os genes *A*, *B* e *O* que codificam enzimas glicosiltransferases que adicionam monossacarídeos ao antígeno H. Assim, o gene *A* codifica a enzima N-acetilgalactosaminil transferase que adiciona uma N-acetilgalactosamina ao AgH

**Figura 1:** Principais coleções (A), série 700 (B) e série 901 (C) de grupos sanguíneos

Coleções			Antígenos			No.	Nome	Símbolo
No.	Nome	Símbolo	No.	Nome	Símbolo			
205	Cost	COST	205001	Cs <sup>a</sup>	95	700002	Batty	By
			205002	Cs <sup>b</sup>	34	700003	Christiansen	Chr <sup>a</sup>
207	Ii	I	207002	i	+	700005	Biles	Bi
208	Er	ER	208001	Er <sup>a</sup>	>99	700006	Box	Bx <sup>a</sup>
			208002	Er <sup>b</sup>	<1	700017	Torkildsen	To <sup>a</sup>
			208003	Er <sup>3</sup>	>99	700018	Peters	Pt <sup>a</sup>
210			210001	Le <sup>c</sup>	1	700019	Reid	Re <sup>a</sup>
			210002	Le <sup>d</sup>	6	700021	Jensen	Je <sup>a</sup>
213		MN CHO	213001	Hu		700028	Livesay	Li <sup>a</sup>
			213002	M <sub>1</sub>		700039	Milne	
			213003	Tm		700040	Rasmussen	RASM
			213004	Can		700044		JFV
			213005	Sext		700047	Jones	JONES
			213006	Sj		700049		HJK
						700050		HOFM
						700054		REIT

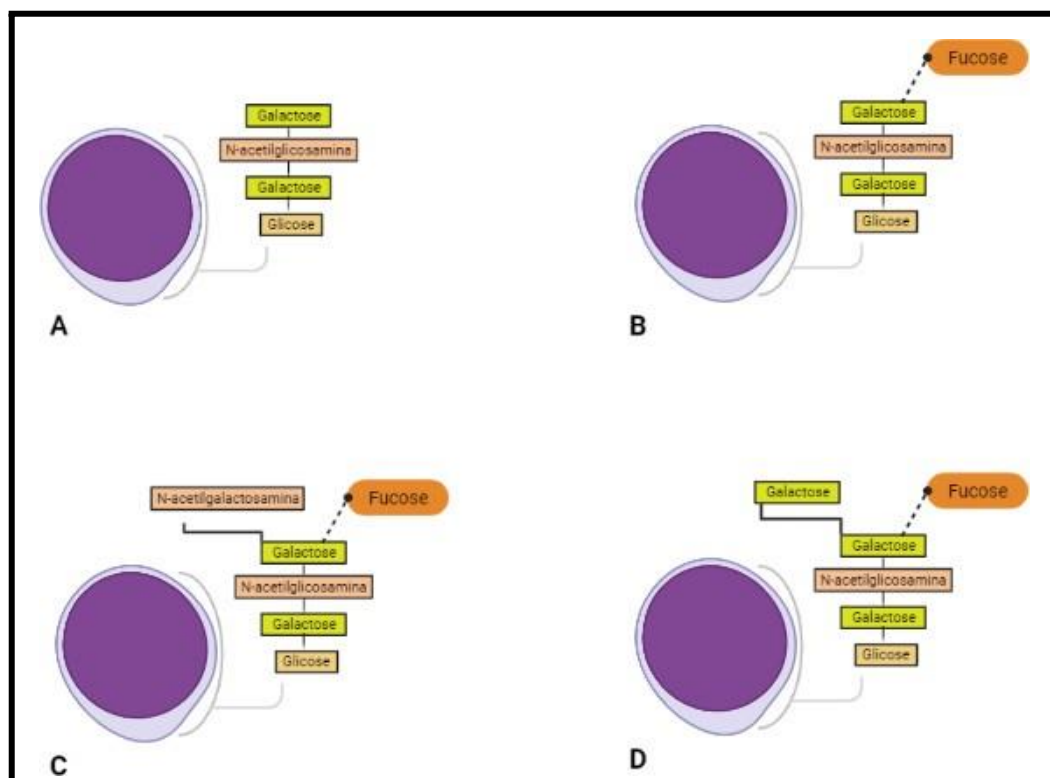
No.	Nome	Símbolo
901009	Anton	AnWj
901015		ABTI
901017		LKE

Fonte: INTERNATIONAL SOCIETY OF BLOOD TRANSFUSION, 2023. formando assim o AgA. Já o gene *B* codifica a enzima galactosil transferase que

adiciona uma galactose ao AgH, formando o AgB (CASTILHO; PELLEGRINO JUNIOR; REID, 2015).

Os indivíduos do grupo AB possuem ambas as transferases e, portanto, expressam os dois antígenos na superfície eritrocitária. O gene O é silencioso, pela presença de um *stop códon* causado por uma deleção nos nucleotídeos referentes ao gene, e não produz uma enzima funcional, não adicionando nenhum monossacarídeo ao AgH. Assim, os indivíduos que herdam o gene O em homozigose apresentam o AgH em suas hemácias e são classificados como indivíduos do grupo O (Figura 2). Em casos que não há a expressão de antígeno H, pela ausência da expressão do gene *FUT1* ou o chamado genótipo *hh*, tem-se o raro tipo sanguíneo denominado O Bombay ou falsoO (GIRELLO, KUHN, 2016).

**Figura 2:** Formação de antígenos H e ABO



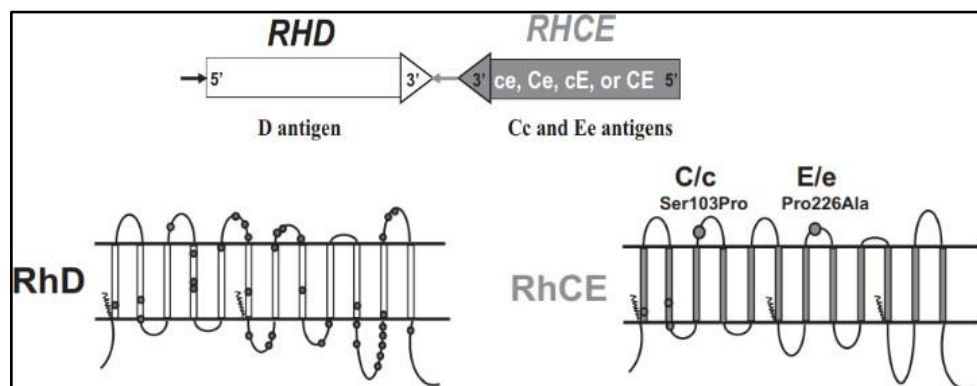
Eritroblasto com substância precursora aderida a membrana. B- Na presença do gene *FUT1*, fucose é adicionada à substância precursora do tipo 2 (ligação  $\beta$ 1-4) formando AgH. C- Antígeno A pela ação de N-Acetilgalactosaminil transferase que adiciona N-acetilgalactosamina ao antígeno H. D- Antígeno B pela ação de galactosil transferase que adiciona Galactose ao antígeno H. Para formação dos antígenos solúveis, é necessária a presença do gene *FUT2*, o qual adiciona fucose à substância precursora do tipo 1 (ligação  $\beta$ 1-3) a expressão destes em outros fluidos.

Fonte: Própria autora, 2023 - criado com BioRender.com©

Adicionalmente, na presença do gene *FUT-2*, também conhecido como gene *Secretor*, pela ação de outra enzima fucosiltransferase presente em tecidos secretores, o antígeno H solúvel é formado, e conseqüentemente os antígenos A e B são produzidos e passam a ser encontrados em fluidos corporais como saliva e secreções respiratórias. Em relação à formação de anticorpos, o sistema ABO produz anticorpos naturais do tipo IgM mesmo sem exposição prévia a esses antígenos eritrocitários. Este fato decorre de epítomos compartilhados entre os antígenos ABO e a microbiota, que quando não expressos nas hemácias do indivíduo, induzem a produção dessas imunoglobulinas (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003; COURT, 2009).

O sistema Rh é outro grupo sanguíneo muito difundido devido à relevância clínica de seus antígenos. É o mais imunogênico de todos os sistemas de grupos sanguíneos e conta com cinco principais antígenos- RhD, RhC, RhE, Rhc, Rhe- sendo o RhD o mais envolvido em reações transfusionais e complicações na gestação como a DHRN, embora, outros antígenos possam também estar envolvidos. Esses antígenos são parte de proteínas transmembranas derivadas de genes homólogos e ligados (haplótipos) localizados no cromossomo 1 (1p34-36), o gene *RHD* e o gene *RHCE*. Esses genes estão em estrutura tandêmica e em sentidos opostos. Assim, os terminais 3' estão em face, como num espelho (Figura 3).

**Figura 3:** Disposição dos genes e proteínas Rh inseridas na membrana da hemácia.



Fonte: Adaptado de WESTHOFF, 2007

Entre eles, está um gene chamado *SMP1*, cujo produto não é expresso, mas é um marcador de posição bastante conservado. A similaridade estrutural (ambos com 10 exóns) e a orientação em sentidos opostos dos genes Rh facilitam as recombinações entre exóns correspondentes dos genes *RHD* e *RHCE* (*in cis*), quando o haplótipo tem a conformação de “U” invertido (GIRELLO, KUHN, 2016).

Os aminoácidos que caracterizam o antígeno RhD na porção extracelular estão nos “*loops*” 3, 4 e 6, construídos respectivamente pelos exóns 4, 5 e 7 do gene *RHD*. Desta forma, as trocas totais ou parciais de exóns geram alelos Rh híbridos que produzem proteínas Rh híbridas, carreadoras de antígenos RhD e RhCE ditos “parciais”. O antígeno RhD pode ser classificado em RhD fraco, caracterizado pela baixa expressão antigênica, quando as recombinações envolvem os exóns 1,2,3,6,8,9 ou 10, levando a alterações estruturais na porção transmembranar ou citoplasmática da proteína. Quando as recombinações envolvem os exóns 4, 5 ou 7, tem-se o fenótipo RhD parcial, onde epítomos do antígeno RhD se encontram ausentes ou com aminoácidos modificados. O fenótipo RhD completo, com expressão total de sua porção extracelular, apresenta nove epítomos que formam os *loops* 3, 4 e 6 da proteína eritrocitária (GIRELLO, KUHN, 2016).

Os anticorpos anti-RhD, assim como os produzidos contra os antígenos de RhCE são anticorpos irregulares e imunes (IgG), ou seja, formados somente após exposição prévia de indivíduos que carregam o fenótipo negativo que são submetidos ao contato com glóbulos vermelhos Rh (D/C/E/c/e) positivo. Indivíduos com fenótipos RhD fraco ou RhD parciais podem ser sensibilizadas caso sejam transfundidas ou entrem em contato com hemácias RhD positivos que expressem o antígeno/epítomos completos, pois serão produzidos anticorpos contra aqueles ausentes (BRASIL, 2015; ILSTRUP, 2021; NARDOZZA *et al.*, 2010).

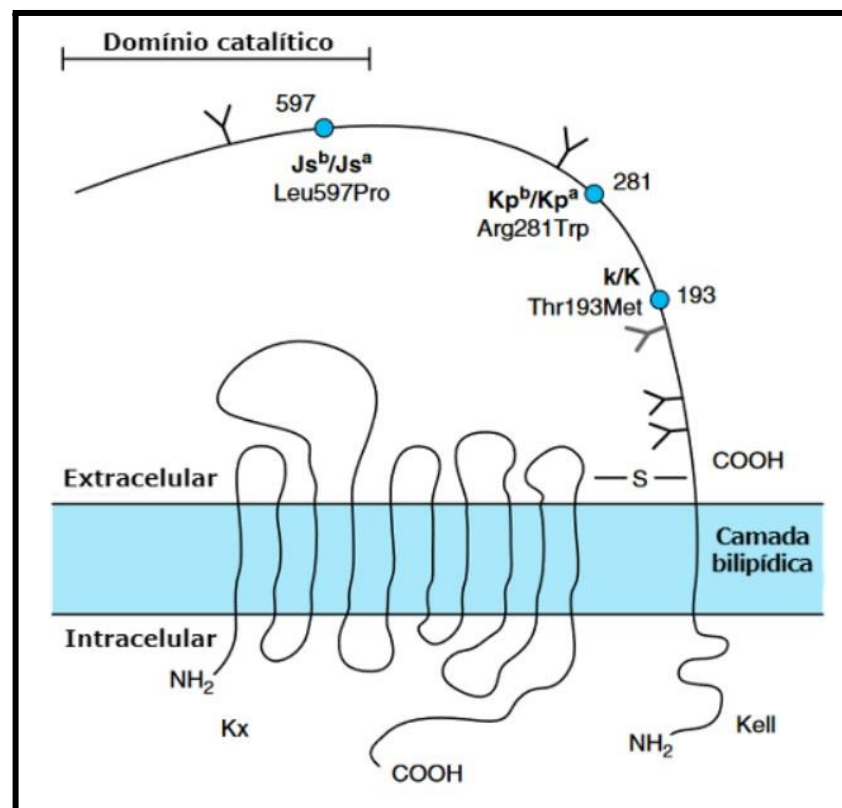
Além de ABO e Rh, outros sistemas como Kell, Kidd, Duffy e MNS também são importantes clinicamente quando relacionados à doença hemolítica do recém-nascido. Antígenos do sistema Kell (Figura 4) estão presentes em uma glicoproteína que leva o mesmo nome, a qual desempenha função enzimática sobre as endotelinas (moléculas vasoconstritoras) e conta com os antígenos Kell 1 e 2 como seus principais (HAMILTON; WESTHOFF, 2019).

Antígenos do sistema Duffy (Figura 5) estão presentes em uma glicoproteína chamada DARC e atua como receptor de quimiocinas associados à proteína G (CASTILHO 2013). Os principais antígenos são Fya/Fyb/Fy3/Fy4/Fy5/F6 e podem

estar presente em células de outros tecidos como cérebro, rins, baço, coração, pulmão, pâncreas e placenta. Os antígenos do sistema Kidd (Figura 6) também se encontram como uma glicoproteína transmembrana que atua no transporte de ureia no metabolismo celular (HAMILTON; WESTHOFF, 2019.)

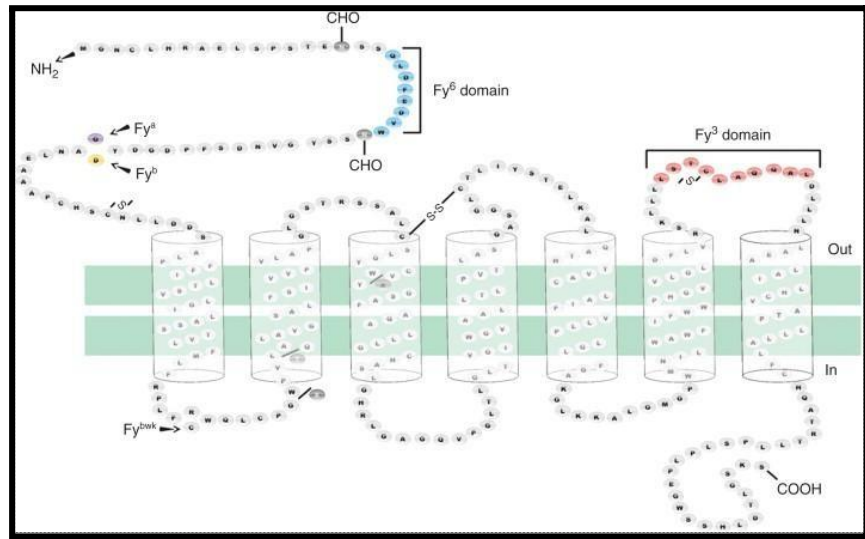
Seus principais antígenos são JK 1(a),2(b) e 3. O sistema MNS é constituído por 43 antígenos localizados ao longo de duas glicoproteínas transmembranárias de único passo, a glicoforina A (MN) e a glicoforina B (S,s,U), ambas altamente glicosiladas e ricas em ácido siálico, por isso denominadas sialoglicoproteínas (Figura 7). Estas são exclusivamente eritrocitárias e são responsáveis pela eletronegatividade membranar (manutenção do potencial zeta). Os antígenos deste sistema são bastante desenvolvidos e parecem ser restrito à linhagem eritróide apresentando forte efeito de dose, ou seja melhor reação com indivíduos homocigotos (BONIFÁCIO; NOVARETTI, 2009; HAMILTON, 2018; DANIELS, 2013; GIRELLO, KUHN, 2016).

**Figura 4:** Glicoproteína Kell



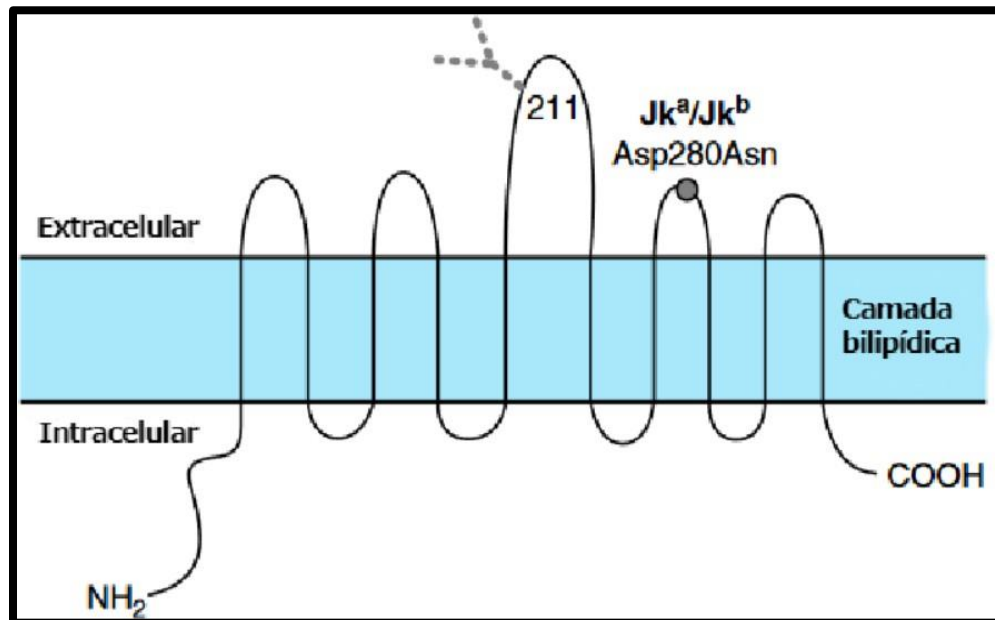
Fonte: Adaptado de HAMILTON; WESTHOFF, 2019

Figura 5: Glicoproteína Duffy



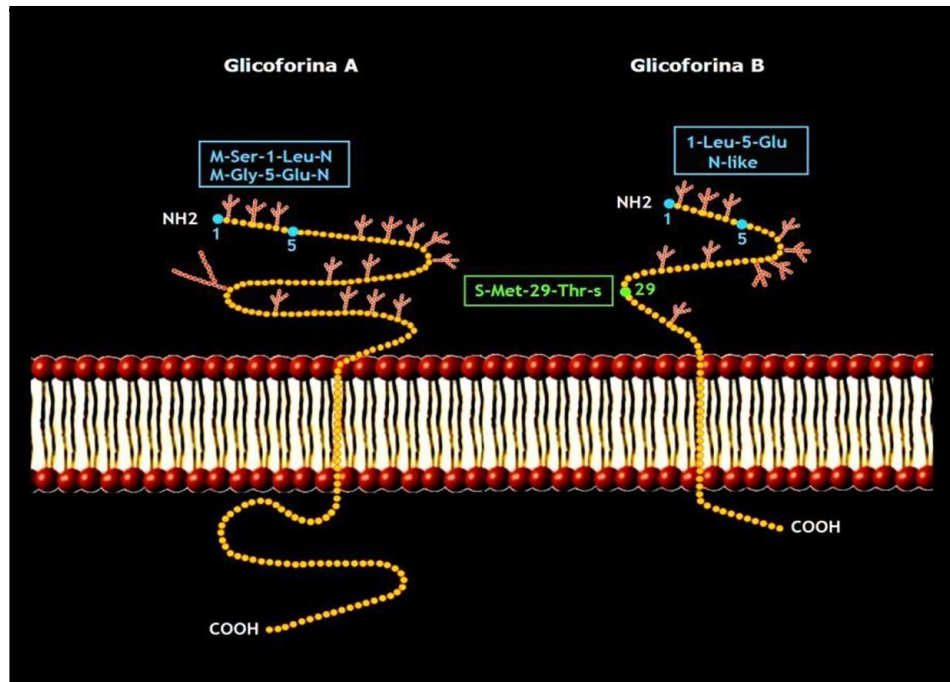
Fonte: CASTILHO, 2013

Figura 6: Glicoproteína Kidd



Fonte: Adaptado de HAMILTON; WESTHOFF, 2019

**Figura 7:** Glicoproteínas do sistema MNS



Fonte: GIRELLO, KUHN, 2016

Os anticorpos dos sistemas Kell, Kidd e Duffy são do tipo IgG e perduram no organismo durante longos períodos. Os anticorpos do sistema Kell estão implicados com reações transfusionais graves e DHRN. Seu principal constituinte e mais frequente é o Anti-K, e sua concentração não está relacionada com a gravidade da DHRN. Anticorpos Anti-Duffy são significativos clinicamente, e as sensibilizações ocorrem em politransfundidos e múltiparas. Podem ocasionar DHRN e reações transfusionais agudas ou tardias. Já os anticorpos Anti-Jka e anti-Jkb são importantíssimos na medicina transfusional, estando envolvidos com reações transfusionais severas imediatas ou tardias. Isto ocorre porque baixam os títulos muito rapidamente na ausência de novos estímulos, e muitas vezes não são detectados nos testes pré transfusionais. Contudo, quando o sangue é transfundido, a resposta anamnésica é rápida e a concentração do anticorpo aumenta, iniciando uma hemólise severa (GIRELLO, KUHN, 2016; HAMILTON; WESTHOFF, 2019).

Já os principais anticorpos do Sistema MNS são anti-S, anti-s, anti-U, Anti-M

e anti-N. Os anticorpos Anti-M e anti-N geralmente são IgM natural, fria (4°C), sem importância clínica. Entretanto, podem reagir a 37°C e serem potentes e reativas causando reações hemolíticas, sobretudo quando associados com IgG. Raramente causam DHRN. Os anticorpos anti-S e anti-s são imunes e bastante significativos, aglutinando a 37°C e envolvidos com reações transfusionais em politransfundidos e DHRN em múltiparas. O anti-S pode ser eventualmente natural - IgM. Já o anti-U é raro, visto que o AgU é muito frequente (100% em brancos e 98% em negros). Contudo, quando o anti-U está presente, é extremamente imunogênico, sendo bastante reativo, causando hemólise grave pós transfusão. Convém mencionar que os anticorpos Anti-M, Anti-N, Anti-S – IgM natural são a principal causa de discrepâncias na prova direta/reversa ABO (GIRELLO; KUHN, 2016).

Conjuntamente, as reações imuno-hematológicas envolvendo os antígenos eritrocitários e seus anticorpos têm sido implicadas com reações hemolíticas e complicações gestacionais. Essas reações se caracterizam pela destruição de células vermelhas, que pode ocorrer de forma intra ou extravascular a depender do tipo de anticorpo envolvido. Anticorpos do tipo IgM ativam o sistema complemento, que culmina na lise celular dentro dos vasos. Já a IgG marca as células que apresentam os antígenos em sua superfície para serem removidas por células fagocitárias (opsonização), realiza a chamada ADCC- citotoxicidade celular mediada por anticorpo em células NK, em que estas causam desgranulação de agentes líticos, além de ativar o sistema complemento. Transfusões sanguíneas, transplantes, partos em que houve contato do sangue materno com o sangue fetal ou ainda hemorragias dentro da gestação em que células fetais alcançam a circulação materna, são as principais razões de reações hemolíticas. É que a presença de anticorpos IgG, por ter a capacidade de atravessar a placenta, podem se ligar às células eritróides fetais causando anemias e de forma mais grave, a eritroblastose fetal (ABBAS, PILAI, LICHTMAN, 2019/ POOLE *et al.*, 2007).

### 3.5 ALOIMUNIZAÇÃO, PESQUISA DE ANTICORPOS IRREGULARES E COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS

A aloimunização acontece quando há a formação de aloanticorpos pela exposição a antígenos não próprios, como em transfusões sanguíneas e gestações em que células fetais com antígenos eritrocitários de origem paterna adentram a

circulação sanguínea materna. Ou ainda quando células maternas com antígenos diferentes dos apresentados pelo feto entram na circulação fetal, como em hemorragias na hora ou antecedentes ao parto, já que a placenta permite um "trânsito" bilateral de moléculas, embora essa última situação seja mais rara (MOISE JR, 2017).

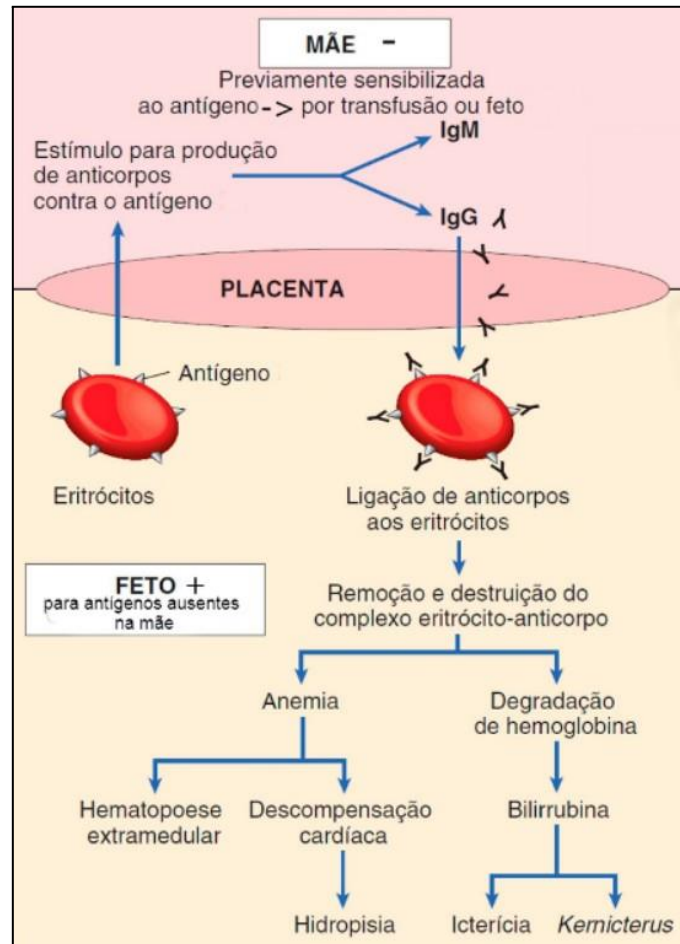
Dada sua relevância clínica, a pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) é imprescindível, pois previne e direciona o tratamento adequado. É uma aplicação do teste da antiglobulina indireto (TAI) também chamado Coombs indireto. Tal teste idealizado por Robert Coombs e colaboradores, com o objetivo de identificar presença de anticorpos irregulares aderidos à membrana das hemácias, que na presença do soro de antiglobulina humana (também nomeado de soro de Coombs), gera a aglutinação de tais células, o que denota a positividade do ensaio. Quando positivo, segue-se pesquisando em hemácias comerciais fenotipadas, a identificação do anticorpo irregular - IAI, além de sua titulação e caracterização da classe de Ig (COOMBS, MOURANT, RACE, 1945; VIZZON, SILVA, 2015; GIRELLO, KUHN, 2016).

Dentre as complicações gestacionais associadas a anticorpos irregulares, a presença de anemia e altas taxas de bilirrubinemia fetal são citadas com bastante frequência, além da possível ocorrência de insuficiência cardíaca e hepática e hidropsia imune. O quadro denominado de Doença Hemolítica do Recém-Nascido caracteriza-se pela resposta imune humoral materna às hemácias fetais e sua consequente destruição, afetando dessa forma a saúde do feto/recém-nascido (Figura 8) . A ocorrência de partos prematuros, icterícia e transfusão sanguínea intrauterina no histórico materno de gestações anteriores são sinais importantes que indicam uma possível ocorrência da DHRN (AGARWAL, 2017).

Embora as indicações sejam valiosas, o diagnóstico não invasivo é feito por meio do teste de Coombs direto ou Teste da antiglobulina humana direta - TAD com amostra fetal/RN visando identificar se as hemácias já se encontram sensibilizadas com o anticorpo materno, além do TAI e IAI com o soro materno, visando verificar a presença e quantificar anticorpos irregulares presentes no soro materno e ultrassonografias para avaliar critérios fetais como hemorragias, anemia, tamanho do baço e fígado, que podem estar aumentados em caso de hemólise, e se há a presença de hidropsia fetal. O tratamento dessa condição conta com ações que variam desde a administração profilática materna de soros de imunoglobulinas

contra os antígenos eritrocitários do feto ausentes na gestante, como ocorre com o soro anti-RhD, bem como transfusões sanguíneas intrauterinas ou exsanguíneas para os casos mais graves (AGARWAL, 2017; MOISE JR, 2017; CAVALCANTE, 2005).

**Figura 8-** Mecanismo patológico da Doença Hemolítica do recém-nascido



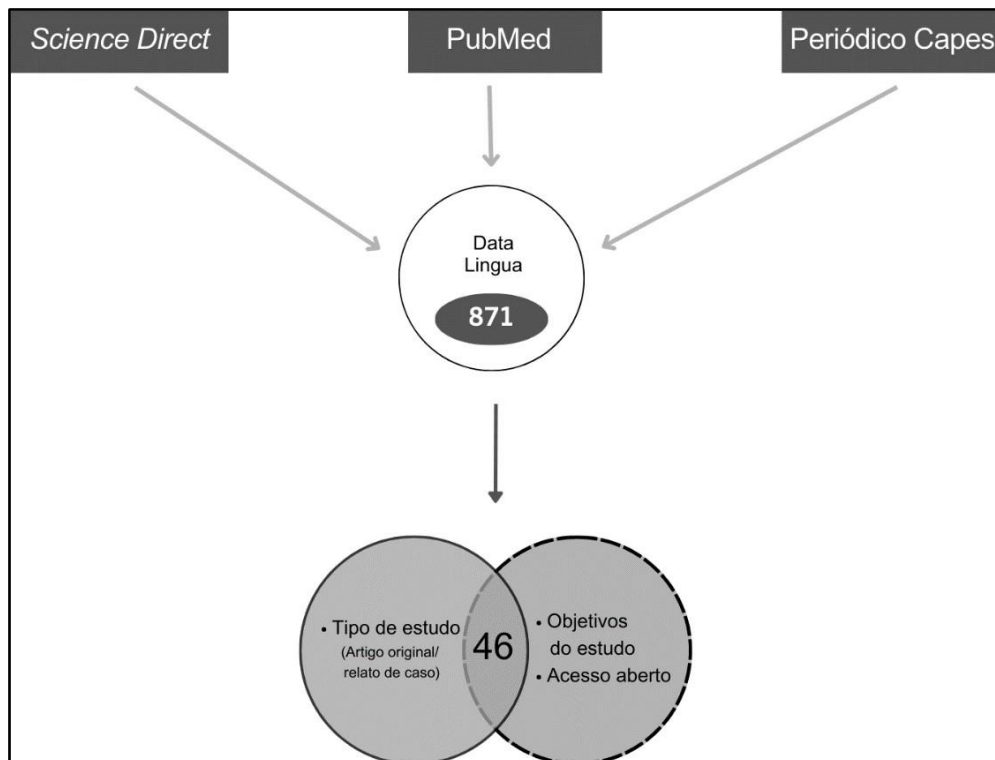
Fonte: MAITRA, 2010.

#### 4 METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo exploratório, descritivo que iniciou-se com um levantamento bibliográfico baseado nas bases de dados: Periódico Capes, *PubMed* (U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health) e *Science Direct*. Foram considerados artigos publicados entre os anos 2017-2023 nos idiomas português, espanhol e inglês, que possuíam acesso aberto. Foram utilizados os descritores (regulados pelo DeCS- Descritores da Ciência da

Saúde) “Aloanticorpos”, “Gestação”, “Complicações gestacionais” e “Anticorpos irregulares” e seus correlatos em inglês e espanhol e “E”, “AND” e “Y” como operadores booleanos. Terminado o levantamento bibliográfico, deu-se início a revisão das obras selecionadas, entre elas artigos que contemplam o tema e que estavam relacionados ao objetivo da pesquisa. Os estudos possibilitaram a explanação do conteúdo com mais segurança validando as afirmativas contidas neste trabalho. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos originais e relatos de caso que estivessem ligados ao tema central do trabalho e dentro dos objetivos desta revisão e excluídos aqueles que envolviam os sistemas ABO, RhD e outros sistemas com antígenos/anticorpos de rara frequência, assim como os que não apresentavam relevância clínica e laboratorial. A pesquisa literária retornou 871 artigos (este número leva em conta as repetições encontradas nas bases de dados) que estavam dentro do filtro de data aplicado. Após leitura de título e resumo e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão selecionaram-se 46 artigos para esta revisão (Figura 9).

**Figura 9-** Fluxograma da seleção dos estudos incluídos nesta revisão.



Fonte: Própria autora, 2023

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos envolvendo casos de aloimunização materna associados com complicações gestacionais, sobretudo com a DHRN, são frequentemente relacionados no Brasil e no mundo. Neste sentido, foram enumerados e descritos estudos que relatam a frequência dos principais antígenos eritrocitários implicados no desenvolvimento desses casos.

### 5.1 FREQUÊNCIA DE ALOANTICORPOS EM GESTANTES NO MUNDO E NO BRASIL

Embora o antígeno RhD, dentre todos os sistemas eritrocitários, seja aquele mais frequentemente descrito e associado com a aloimunização e DHRN, os resultados revelaram que em um estudo na Uganda, Mbalibulha *et al.* (2022) apresentaram que existe uma maior prevalência de anticorpos anti-Rhe (9,2%) em mulheres grávidas (134) aloimunizadas quando relacionado ao sistema Rh e conseqüentemente a DHRN. No México, Zenteno e Ruiz (2019) levantaram dados entre 67 mulheres com idade fértil (“n” total do estudo = 99), o anti-RhE tem sido o mais prevalente (33%), antes mesmo do anti-RhD (6%). Em Barcelona, Sánchez-Durán *et al.* (2019) em um estudo envolvendo gestantes aloimunizadas que precisaram de transfusão intrauterina, revelaram que o anticorpo anti-K (19%) foi o mais frequentemente encontrado depois do anti-RhD (53%). Moinuddin, Fletcher e Millward (2019) em seu estudo realizado nos Estados Unidos, revelaram que entre 440 mulheres com PAI positiva, 34 mulheres (7,7%) apresentaram a presença de aloanticorpos (sendo o anti-RhE o mais frequente- 38,2%, seguido de anti-K- 20,3% e anti-M- 17,6%), onde 6 apresentavam associações que contavam com a presença de mais de um anticorpo (antiRhC + antiRhD | antiRhE + antiFya| AntiRhE + RhCw | antiRhc + Jka). Todas estas possuíam gestações anteriores, fato que se correlaciona o aumento do risco de complicações com o aumento do número de gestações associadas com a aloimunização.

Bollason *et al.* (2017), em um estudo de identificação e pesquisa de anticorpos irregulares clinicamente relevantes para a população islandesa, notou que a frequência de anti-M (19,4%) e anti-RhE (19%) eram maiores que anti-RhD (12,5%), embora as taxas de aloimunização fossem duas vezes mais altas em

mulheres RhD negativo. Resultados similares foram encontrados por Rahimi-Levene et al. (2020), em 2011 em mulheres israelenses em que o anti-RhE (22,7%) era o anticorpo comumente encontrado depois do anti-RhD (78,8%). Apesar do fenótipo RhD negativo ser mais associado a presença de anticorpos irregulares, Andersson e Szabo (2017) e Healsmith, Savoia e Kane (2019) demonstram que em seus estudos realizado em mulheres grávidas na Austrália, anti-RhE ( $\approx 43\%$ ) e associações de anti-Rhc+anti-RhE ( $\approx 11\%$ ) foram os anticorpos mais comuns encontrados entre as participantes dos estudos, tendo a associação de anticorpos ligação com a gravidade de DHRN apresentada.

Apesar da grande maioria dos estudos apontarem a presença de anticorpos irregulares e imunes, na Nigéria, Otomewo, *et al.* (2020), em seu estudo para procura de aloanticorpos anti-Rhc, mostrou que das 700 mulheres em idade fértil envolvidas na pesquisa, tanto as que apresentavam fenótipo RhD positivo (641) quanto negativo (59), todas possuíam fenótipo Rhc positivo. As detecções de aloanticorpos antiRhc e mesmo antiRhD (nas 59 RhD negativo) não foram encontrados, especialmente antiRhc, pela presença de fenótipo positivo em todas elas, indicando um baixo de risco de aloimunização e conseqüente complicações como a DHRN por esses anticorpos nessa população. Esse achado pode ter sido influenciado pela proposição de que mulheres nigerianas são pouco propensas a serem sensibilizadas contra RhD devido a mutações genéticas presentes naquela população, não sendo encontrados portanto anticorpos contra o antígeno D "normal".

O estudo de Erikstein, Hagen e Hervig (2018) realizado em um hospital na Noruega, mostrou ser anti-RhE o aloanticorpo mais frequente dentro da população avaliada (20.1%), seguido de anti-M (18.7%), anti-K (9.8%), anti-D (8.9%), anti-Fy(a) (7.0%) e anti-Jk(a) (5.1%). A frequência de anti-RhE, anti-K e anti-Fy(a) demonstrou estar associada a transfusões anteriormente realizadas. Ademais, 25.7% dos aloanticorpos encontravam-se em mulheres que já haviam gestado ou estavam presentemente grávidas e contavam com anti-M (20,8%) e anti-D(18,9%) como os mais frequentes dentro desse grupo em específico. Embora anti-K não tenha sido detectado neste último grupo, 57,1% da detecção deste na população estudada originou-se de mulheres.

**Tabela 1:** Frequência dos aloanticorpos encontrados nos estudos de países estrangeiros abordados nesta revisão.

<b>Anti-K</b>		
Barcelona (após o anti-RhD-53%)	19%	(Sánchez-Durán <i>et al.</i> , 2019)
<b>Anti-M</b>		
Islândia	19,4%	(Bollason <i>et al.</i> , 2017)
<b>Anti-RhE</b>		
Austrália (associações anti-Rhc+anti-RhE)	43%	(Healsmith, Savoia e Kane, 2019)
Estados Unidos da América (associações -antiRhC + antiRhD   antiRhE + antiFya   AntiRhE + RhCw   antiRhc + Jka)	38,2%	(Moinuddin, Fletcher e Millward, 2019)
Israel (após o RhD-78%)	22,7%	(Rahimi-Levene <i>et al.</i> , 2020)
México	33%	(Zenteno e Ruiz, 2019)
Noruega	20,1%	(Erikstein, Hagen e Hervig, 2018)
<b>Anti-Rhe</b>		
Uganda	9,2%	(Mbalibulha <i>et al.</i> , 2022)

Fonte: Própria autora, 2023.

No Brasil, vários estudos têm relatado a presença de aloanticorpos presentes em mulheres de idade fértil, sobretudo, pesquisas envolvendo Hemocentros e Hospitais de diferentes regiões. Um estudo realizado em um banco de sangue privado em Goiás entre junho de 2021 e 2022 observou que dentre 10.055 pacientes atendidos, dos 203 que apresentavam PAI positivo, 67% eram mulheres e apresentavam anticorpos anti-K (10,2%), depois de anti-RhD (46%) como o mais frequente (CRUZ *et al.*, 2022).

Similarmente, em uma agência transfusional no Piauí, de janeiro de 2019 a dezembro de 2021, 40 dos 59 pacientes que apresentaram resultado positivo para o teste de pesquisa de anticorpos irregulares eram mulheres. Os anticorpos mais frequentes também agiam contra o sistema Rh, mais especificamente contra os antígenos RhE- (15,2%), depois do RhD (25,4%), seguido pelo anti-K (11%), anti-S (6,7%) e anti-RhC, Anti-Rhc e anti-M (5% cada) e anti-Fy(a) com 3,3% de frequência. Consoante a esses resultados, outro estudo realizado no Paraná em amostras de doadores de sangue da hemorrede do HEMEPAR entre 2011 e 2016 constatou que, de 248.639 doadores, 0,21% das PAI positivas eram clinicamente significantes e anticorpos como anti-Rhc (5%), anti-Rhe (0,2%) e anti-Jk (1,4%) apareciam apenas em mulheres. No Ceará, foi encontrado também a prevalência

de anti-RhC (11%) como o segundo mais presente depois do anti-RhD (45%) (BARBOSA *et al.*, 2022, DUETE *et al.*, 2022 e WINIARSKI *et al.*, 2020).

Pesquisas envolvendo a agência transfusional da INI-Fiocruz no Rio de Janeiro entre março de 2020 e dezembro de 2021, identificou aloanticorpos irregulares no centro hospitalar de COVID 19 durante o curso da pandemia. Dos achados, entre 1714 pacientes transfundidos, 22 tiveram PAI positivo, sendo 14 mulheres. Anti-RhE (18,2%), e associações como anti-RhE+anti-M e anti-RhC+anti-RhD (ambos com 4,5%) foram encontrados. Dados semelhantes foram vistos no Rio Grande do Sul no Hemocentro de Santa Maria, de fevereiro de 2020 a julho de 2021. Dos 15 resultados positivos da pesquisa de anticorpos irregulares, 10 pertenciam a mulheres e apresentavam anti-RhE e anti-RhD com a mesma frequência de 20% (LIMA *et al.*, 2021, VIZZONI *et al.* 2022)

No Hemocentro de Santa Maria (RS) durante os anos de 2016-2021, estudos com indivíduos com teste PAI positivo, revelaram que entre os 112 doadores que apresentavam, 67 eram mulheres em idade fértil, correspondendo a quase 60% dos doadores. Anti-M (24%) seguido de anti-K(15%) foram os anticorpos mais frequentemente encontrados entre essas doadoras (depois do anti-RhD-26%). Resultados similares também foram encontrados em estudos realizados em Recife e Porto Alegre, com essa frequência também sendo registrada em gestantes. Estudos realizados em São Paulo para acompanhar neonatos com DHRN a partir da testagem do soro materno observaram a prevalência de anti-RhE (24,63%) antes mesmo do anti-RhD(21,74%). Houve também a presença de associações como anti-RhD+anti-RhC (14,90%). Já em Santa Catarina, mesmo com a prevalência de anti-RhD (51%), associações de anti-RhD + anti-RhC (10%) estavam presentes (SIQUEIRA *et al.*, 2021; MEMARE *et al.*, 2022, PRÁ *et al.*, 2022, OLIVEIRA *et al.*, 2022, VARGAS *et al.*, 2022).

**Tabela 2:** Frequencia dos aloanticorpos encontrados no Brasil de acordo com as populações estudadas

<b><u>Anti-K</u></b>		
Goiás (após o anti-RhD-46%)	10,2%	CRUZ <i>et al.</i> , 2022
<b><u>Anti-M</u></b>		
Santa Maria-RS (depois de antiRhD-26%)	24%	SIQUEIRA <i>et al.</i> , 2021
<b><u>Anti-RhE</u></b>		
Piauí (depois do anti-RhD-25,4%)	15,2%	BARBOSA <i>et al.</i> , 2022,
Rio de Janeiro (associações anti-RhE+anti-M e anti-RhC+anti-RhD - 4,5%)	18,2%	VIZZONI <i>et al.</i> 2022
São Paulo (associações RhD+anti-RhC 14,9%)	24,63%	MEMARE <i>et al.</i> , 2022
Paraná (depois do anti-Rh-D)	14,9%	WINIARSKI <i>et al.</i> , 2020
<b><u>Anti-Rhc</u></b>		
Paraná (exclusivamente em mulheres)	5%	WINIARSKI <i>et al.</i> , 2020
<b><u>Anti-RhC</u></b>		
Ceará (depois do RhD-45%)	11%	DUETE <i>et al.</i> , 2022
*Santa Catarina* (associações antiRhD+antiRhC)	10%	PRÁ <i>et al.</i> , 2022

Fonte: Própria autora, 2023.

## 5.2 COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS E DHRN NO MUNDO E NO BRASIL

Fatos reiterados na literatura científica associam a presença de aloanticorpos a complicações gestacionais como a doença hemolítica do recém-nascido, podendo anemia, hiperbilirrubinemia, hidropsia fetal e icterícia ser correlacionados a presença destes. Muitos são os relatos de casos disponibilizados. Deleers *et al.* (2018) relatam caso ocorrido na Bélgica, de anemia fetal severa causada por anti-K, que por não ser detectada previamente, apesar do conhecimento prévio da presença destes anticorpos no soro materno, resultou em baixíssima concentração de hemoglobina e consequentes transfusões intrauterinas para o feto.

Em outra pesquisa, Chuang e Chang (2022) apresentam caso também de DHRN grave em Tawian, dessa vez devido a presença de anti-RhE. A identificação de anticorpos irregulares no soro materno identificou antiRhE, anti-Rhc e anti-Jk(a), sendo anti-RhE o único identificado no bebê. A gestante citada já havia tido gestação anterior (com desfecho positivo, porém com DHRN assintomática) e abortos espontâneos anteriores, podendo estes serem os causadores da presença do aloanticorpo. Devido ao estresse fetal, realizou-se uma cesárea de emergência

e constatou-se severa anemia, sendo necessário a realização de exsanguíneo transfusão. Apesar do esforço, o neonato veio a óbito, sendo a primeira morte por doença hemolítica do recém-nascido em 15 anos.

Outro caso de DHRN ocorrido na Índia foi desencadeada pelos anticorpos anti-RhE e anti-Fya, que cursou com icterícia e detecção de TAD positivo. Fototerapia foi utilizada como tratamento e os níveis de bilirrubina estabilizados no 12º dia de vida. A mãe procurou atendimento médico durante a 34ª semana de gestação com Hb de 6.5g/dl e conseqüente necessidade de transfusão. Apresentava histórico de transfusão anterior e incompatibilidade na prova cruzada para atransfusão atual, além da PAI positiva (GUPTA, SIDHU E SHAH, 2020).

Yoda *et al.* (2017) relataram um caso de DHRN, no Japão, causado por anti-RhE e com anti-Rhc. Havia histórico materno de cinco transfusões anteriores devido a hemorragia pós-parto durante a última gestação (5 gestações antecedentes), além de altos títulos de anti-RhE e anti-Rhc no primeiro trimestre de gestação. Devido a complicações hipertensivas ligadas a gravidez, sucedeu-se com parto prematuro e o recém-nascido apresentando icterícia logo após o nascimento e anemia hemolítica confirmada por exames laboratoriais (hemoglobina-10.8 g/dL e contagem de reticulócitos de 10.2%). A gravidade da icterícia e anemia se mostraram maiores devido a ação associada dos anticorpos, por isso houve a necessidade da exsanguíneo transfusão, injeção de imunoglobulina humana e fototerapia. Beitzl *et al.* (2022) em um estudo com 130 mulheres gestantes aloimunizadas constataram que a ocorrência de hemorragias e sangramentos durante a gestação e após o parto, além de abortos recorrentes é maior quando comparadas a gestantes não sensibilizadas, revelando a importância e conseqüências da aloimunização.

Semelhantemente, no Brasil, Brandão *et al.* (2022) relataram um caso em São Paulo, de um recém-nascido que desenvolveu DHRN tardia, com hiperbilirrubinemia e posterior icterícia. Primeiramente, o recém-nascido apresentou icterícia no 2º dia de vida, recebeu fototerapia e foi liberado. No 5º dia, voltou a necessitar de atendimento médico, em razão dos altos níveis de bilirrubina (37,4 mg/dL de bilirrubina total e 36,99mg/dL de indireta), sendo admitido em unidade terapia intensiva onde demandou a realização de exsanguíneo transfusão e administração de imunoglobulina intravenosa - IVIG. Após realização de IAI (identificação de anticorpos irregulares), foi detectado anti-RhD e anti-RhC no soro materno. Apesar de quadros semelhantes, os anticorpos maternos responsáveis por

este último são derivados de antígenos RhD e RhCE de alelos variantes ( RhD\*DAR associado ao RhCE\*CEAR). Isso acontece pelo fato de os genes encarregados da expressão de RhD e RhCE serem homólogos, podendo por isso haver combinações variantes na expressão desses antígenos.

Embora seja mais frequente em mulheres que já passaram por pelo menos uma gestação, complicações durante a primeira gestação relacionadas a ação dos aloanticorpos também podem ocorrer. Pandey *et al.* (2022) na Índia e Ibrahím *et al.* (2020) na Malásia, relatam dois casos de aloimunização com múltiplos anticorpos durante a primeira gestação, sendo eles anti-RhC, anti-RhE e anti-Jk<sup>a</sup>. Ambos relatam a ocorrência de doença hemolítica do recém-nascido severa, com causas derivadas de exposição por um sangramento durante o segundo trimestre de gestação e por um aborto espontâneo anterior, tendo as duas crianças recebido tratamento adequado com desfecho positivo apesar da gravidade dos casos. Esses relatos corroboram aos achados de Chatziantoniou *et al.* (2017), que realizaram estudo em gestantes que apresentavam risco de DHRN e em seus resultados obtiveram que 42 dos 59 neonatos/fetos que tiveram suas amostras fenotipadas ou genotipadas apresentavam antígenos pelos quais as mães haviam gerado anticorpos e por isso haviam desenvolvido DHRN em algum grau de gravidade.

### 5.3 INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS UTILIZADAS NA DHRN E EM OUTRAS COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS

Alguns estudos refletem o desfecho dos tratamentos utilizados nas complicações gestacionais e DHRN devido aos aloanticorpos. Lieberman *et al.* (2020), observaram que dos tratamentos utilizados, como fototerapia, IVIG, transfusões intrauterinas e exsanguíneo transfusão, o uso da fototerapia foi associado a presença de apenas um único aloanticorpo. Embora a administração profilática da IVIG tenha reduzido significativamente os casos de DHRN e aloimunização materna, Riis *et al.* (2021) relataram o caso de hiperinsulinismo congênito transitório e hiperbilirrubinemia causada por aloanticorpo em recém-nascido de mãe que mesmo tendo recebido profilaxia (IVIG- anti-RhD) antes do parto foi aloimunizada e também desenvolveu complicações como hipertensão e edema. Amaral *et al.* (2021), para relacionar a presença de anticorpos irregulares ao fenótipo RhD comprovaram a presença de PAI positiva em mulheres RhD positivo (42%) , demonstrando a necessidade do teste em mulheres com fenótipo positivo.

Adicionalmente, transfusões intrauterinas são utilizadas para tratar casos graves de DHRN, e ainda que seja eficiente, a anemia pode persistir durante os primeiros três meses após o nascimento, podendo ainda haver a necessidade transfusões posteriores. Para prevenir a DHRN, a imunossupressão mediada por anticorpos tem sido utilizada principalmente na forma da Rhlg (Imunoglobulina anti-Rh), que impede a sensibilização e formação de anticorpos contra determinado antígeno. Embora revele eficaz função contra RhD, tal funcionalidade e especificidade ainda não é bem esclarecida quanto à interação com outros antígenos. Entretanto, ZWIERS *et al.* (2018) notaram que a incompatibilidade ABO e a imunização pela RhIG em gestantes conferem uma proteção para a produção de anticorpos não RhD (MAIER *et al.*, 2018; REE *et al.*, 2019).

Para mulheres que apresentam recém-nascidos com DHRN severa, a efetividade da IVIG em adiar o aparecimento da anemia e a realização de transfusões intrauterinas anteriores a 20 semanas (idade gestacional) tem sido mostrada quando comparada a gestação anterior e a gestantes não tratadas com IVIG, assim como diminui a taxa da necessidade de exsanguíneo transfusões (para o recém-nascido) após o nascimento e pode manter estável (sem aumento) os títulos dos anticorpos maternos. Além disso, há também a possibilidade da realização de plasmaférese (materna) para os casos graves (LUKEN *et al.*, 2021; MAISONNEUVE *et al.*, 2021; MAYER *et al.*, 2018; NWOGU *et al.*, 2017; ZWIERS *et al.*, 2018).

Até então, o procedimento laboratorial adotado para a quantificação desses anticorpos tem sido o teste de titulação dos mesmos, que visa verificar os níveis destes no plasma materno e consequentemente direcionar o diagnóstico e tratamento adequado, que conta com a medição por doppler da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média fetal para identificar casos de anemia fetal moderadas e severas. Políticas de prevenção contra a aloimunização como o fornecimento de bolsas de sangue com antígenos compatíveis para mulheres em idade fértil que já tenham passado por uma gestação ou transfusão e desenvolveram algum grau de DHRN também têm sido empregadas, embora não seja aplicada uniformemente em todos os centros de atendimento. Além disso, é necessário que os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre a doença hemolítica do recém-nascido causada pelos principais anticorpos encontrados nas populações além de anti-RhD, com a finalidade de direcionamento, apoio e

informações corretas passadas às gestantes e suas respectivas redes de apoio (DELANEY *et al.*, 2017; ORIORDAN *et al.*, 2022; SLOOTWEG *et al.*, 2018; SLOOTWEG *et al.*, 2020).

## 6 CONCLUSÃO

A presença de aloanticorpos maternos é uma das principais causas de complicações gestacionais e doença hemolítica do recém-nascido. Embora primordialmente causada por anticorpos anti-RhD, anticorpos direcionados contra outros antígenos eritrocitários dos sistemas Rh, Kell, Kidd, Duffy e MNS são frequentemente envolvidos na aloimunização no Brasil e no mundo. Globalmente, o anti-RhE associado a outros anticorpos como anti-K, anti-M, anti-Fya e anti-Jk tem sido clinicamente relevantes para a ocorrência de DHRN. No Brasil, predominam os aloanticorpos anti-RhE, anti-RhC, anti-K, anti-M e anti-S e suas associações no desenvolvimento de complicações gestacionais e DHRN. Tais associações estão relacionadas com a gravidade dos casos, destacados com acentuada anemia fetal e hiperbilirrubinemia como os principais sinais de DHRN. Quanto às complicações à saúde materna, têm-se maior ocorrência de hemorragias durante e após o parto, e abortos recorrentes. Fototerapia, imunoglobulina intravenosa, transfusões intrauterinas e exsanguíneo transfusão são as principais formas de terapias adotadas na vigência das complicações da eritroblastose fetal. Assim, ensaios laboratoriais para identificação de aloanticorpos, fenotipagem eritrocitária e implementação de políticas de prevenção contra aloimunização em mulheres transfundidas em idade fértil e conscientização dos profissionais de saúde sobre a fisiopatologia e terapêutica da DHRN e outras complicações gestacionais decorridas da aloimunização podem minimizar e prevenir os efeitos deletérios desencadeados pelos aloanticorpos maternos.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul; LICHTMAN, Andrew; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 552 p. Tradução de Tatiana FerreiraRobaina... *et al.*

ABU-RAYA, Bahaa *et al.* Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 11, n. -, p. 1-18, 7 out. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197>.

AGARWAL, Meenal. Fetal Anemia. In: LOKESHWAR, Mr *et al.* **Fetal & neonatal Hematology, Oncology and Immunology**. Londres: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltda., 2017. Cap. 25. p. 25-32.

AMARAL, Dn *et al.* Anticorpos irregulares antieritrocitários em mulheres rhd positivono laboratório municipal de saúde pública de recife. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 43, p. 383-384, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.654>.

ANDERSSON, Lauren; SZABO, Ferenc. The incidence and outcome of clinically significant antibodies detected in Rhesus-D positive pregnant women of the Northern Territory. **Australian And New Zealand Journal Of Obstetrics And Gynaecology**, [S.L.], v. 58, n. 5, p. 514-517, 28 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ajo.12750>.

AYRES, Andréia Rodrigues Gonçalves. Noções de imunologia: sistema imunológico, imunidade e imunização. In: SILVA, Marileide do Nascimento, FLAUZINO, Regina Fernandes, GONDIM, Grácia Maria de Miranda, eds. Rede de frio: fundamentos para compreensão do trabalho [online]. Rio de Janeiro: Editora **FIOCRUZ**, 2017, pp. 239-256. ISBN:978-65-5708-091-7. <https://doi.org/10.7476/9786557080917.0011>.

BARBOSA, Ml *et al.* Identificação de anticorpos irregulares em pacientes atendidos numa agência transfusional do grupo gsh em Teresina- PI. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, p. 422-423, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.716>.

BEITL, Klara *et al.* Maternal bleeding complications in pregnancies affected by red blood cell alloimmunization. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [S.L.], v. 271, p. 271-277, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.178>.

BRANDÃO, VI *et al.* Doença hemolítica do recém-nascido por anticorpos maternos com alelos rhd\*dar associado ao rhce\*cear: um relato de caso. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, p. 459-459, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.781>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de

Atenção Especializada e Temática. **Guia para uso de hemocomponentes - 2.** ed.,

1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 136 p. : il.

BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia do cadastro nacional desangue raro** [recurso eletrônico] / Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 76 p. : il.

BATISSOCO, Ana Carla; NOVARETTI, Marcia Cristina Zago. Aspectos moleculares do Sistema Sangüíneo ABO. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 47-58, mar. 2003. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842003000100008>.

BONIFÁCIO, Silvia L.; NOVARETTI, Márcia Cristina Zago. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.],v. 31, n. 2, p. 104-111, abr. 2009. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842009005000015>.

BOLLASON, Gunnar *et al.* Red blood cell alloimmunization in pregnancy during theyears 1996-2015 in Iceland: a nation-wide population study. **Transfusion**, [S.L.], v.57, n. 11, p. 2578-2585, 24 ago. 2017. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1111/trf.14262>.

CASTILHO, Lilian; PELLEGRINO JUNIOR, Jordão; REID, Marion. **Fundamento de Imuno-hematologia**. [S. l]: Atheneu, 2015. 248 p.

CAVALCANTE, Francimary de Oliveira. **Presença de aloanticorpos eritrocitários em gestantes Rh negativo, atendidas na fundação de hematologia e hemoterapia do Amazonas (Hemoam)**. 2005. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biotecnologia, Programa Multi- Institucional de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2005.

CHATZIANTONIOU, Vasileios. *et al.* A descriptive single-centre experience of themanagement and outcome of maternal alloantibodies in pregnancy. **TransfusionMedicine**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 275-285, 13 jun. 2017. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1111/tme.12430>.

CHUANG, Ming-Ta; CHANG, Chiung-Hsin. Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by irregular antibody: a mortality case report and case series duringthe past 15 years in nckuh. **Taiwanese Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 61, n. 5, p. 896-899, set. 2022. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2021.11.040>.

COICO, Richard *et al.* **IMUNOLOGY: A SHORT COURSE**. 6. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan Ltda., 2010. 380 p.

COOMBS, Robert Royston; MOURANT, Arthur; RACE, Rob. A new test for the detection of weak and 'incomplete" RH agglutinins. **Br J Exp Pathol**, [S. L.], v. 26, n.4, p. 255-266, 9 jul. 1945.

COURT, Denise Syndercombe. Blood Grouping. **Wiley Encyclopedia Of Forensic Science**, [S.L.], p. 1-22, 17 abr. 2009. John Wiley & Sons, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/9780470061589.fsa065>.

COVAS, Dimas Tadeu. Antígenos Eritrocitários, Leucocitários e Plaquetários. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUIN, Ricardo. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. 77. p. 747-766.

CRUZ, Ffa *et al.* Anticorpos irregulares e perfil epidemiológico de pacientes atendidos em um banco de sangue privado em Goiás. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, Goiânia, v. 44, p. 465-465, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.792>.

DANIELS, Geoff. **Human Blood Groups**. 3. ed. U.K: Wiley-Blackwell, 2013. 524 p.

DANIELS, Geoff. Human blood group systems. In: MURPHY, Michael F.; ROBERTS, David J.; YAZER, Mark H.. **Practical Transfusion Medicine**. 5. ed. Usa: Wiley Blackwell, 2017. Cap. 3. p. 20-28.

DELANEY, Meghan *et al.* Blood Group Antigen Matching Influence on Gestational Outcomes (AMIGO) study. **Transfusion**, [S.L.], v. 57, n. 3, p. 525-532, 5 fev. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.13977>.

DELEERS, Marie *et al.* A case of severe foetal anaemia due to anti-Kell that couldnot be detected by the weekly assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. **Transfusion And Apheresis Science**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 111-113, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2018.01.005>.

DROR, Ygal *et al.* Hematologia. In: MACDONALD, Mhairi; SESHIA, Mary (ed.). **Avery Neonatologia: fisiopatologia e tratamento do recém-nascido**, 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 916-978. Tradução Sylvia Elgg, revisão técnica Lilian Sadeck.

DUETE, Úlima Rates *et al.* Maternal-fetal alloimmunization: perinatal outcomes in a reference hospital in northeastern brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 68, n. 5, p. 670-674, maio 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.20220047>.

ERIKSTEIN, B. S.; HAGEN, K. G.; HERVIG, T. RBC alloantibody prevalence and specificity in a Western Norwegian tertiary hospital. **Transfusion Medicine**, [S.L.], v.29, n. 3, p. 169-178, 29 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tme.12511>.

FUHLER, Gwenny. The immune system and microbiome in pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [S.L.], v. 44-45, p. 101671, fev.2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101671>.

GIRELLO, Ana Lucia; KUHN, Telma Ingrid B. de Bellis. **Fundamento da imuno-hematologia eritrocitária**. 4. ed. São Paulo: Senac, 2016. 328p.

GONZÁLEZ-ZENTENO, Said Gabriel; VARGAS-RUIZ, Ángel Gabriel. Isoanticuerpos, prevalencia y factores de riesgo en dos hospitales de México. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, México, v. 57, n. 2, p.88-96, 16 abr. 2019.

GUPTA, Vidushi; SIDHU, Meena; SHAH, Saadatnazir. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple alloantibodies in pregnancy. **Asian Journal Of Transfusion Science**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 83, 2020. Medknow.[http://dx.doi.org/10.4103/ajts.ajts\\_40\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/ajts.ajts_40_19).

HAMILTON, Janis . Kidd blood group system: outwardly simple with hidden complexity. **Isbt Science Series**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 3-8, 27 set. 2018. Wiley.<http://dx.doi.org/10.1111/voxs.12458>.

HAMILTON, Janis R.; WESTHOFF, Connie M.. Kell, Kx and Kidd Blood Group Systems. **Transfusion Medicine And Hemostasis**, [S.L.], p. 157-161, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-813726-0.00027-1>.

HEALSMITH, Susan; SAVOIA, Helen; KANE, Stefan C. How clinically important are non-D Rh antibodies? **Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica**, [S.L.], v. 98, n. 7, p. 877-884, 24 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13555>.

IBERAHIM, Salfarina *et al.* Hemolytic Disease of Fetus and Newborn in a Primigravida with Multiple Alloantibodies Involving Anti-Jka and Anti-E: a case report. **Oman Medical Journal**, [S.L.], v. 35, n. 6, p. 206-209, 15 nov. 2020. Oman Medical Journal. <http://dx.doi.org/10.5001/omj.2020.135>.

ILSTRUP, Sarah . Blood groups. In: MCCULLOUGH, Jeffrey. **Transfusion Medicine**. 5. ed. [S. L.]: John Wiley & Sons Ltd., 2021. Cap. 8. p. 135-167.

International Society Of Blood Transfusion (ISTB). **Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology**. 2023. Working Parties. Disponível em: <https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt.html> Acesso em: 25 mai. 2023.

LANDSTEINER, Karl. Über Agglutinationserscheinungen Normalen Menschlichen Blutes (On Agglutination Phenomena of Normal Human Blood). **Landmarks in Medical Genetics: Classic Papers with Commentaries**, v. 51, p. 112, 2004.

LEARNHAEM | Haematology Made Simple: **Haemolytic Disease of the Newborn. Haemolytic Disease of the Newborn**. 2020. Disponível em: <https://www.learnhaem.com/courses/frcpath-morph/lessons/acquired-haemolytic-ana-emias/topic/haemolytic-disease-of-the-newborn/#>. Acesso em: 24 maio 2023

LEVINSON, Warren. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 13. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2016. 788 p.

LIEBERMAN, Lani *et al.* Impact of red blood cell alloimmunization on fetal and

neonatal outcomes: a single center cohort study. **Transfusion**, [S.L.], v. 60, n. 11, p. 2537-2546, 7 set. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.16061>.

LIMA, Alais Daniela Prestrelo de. **Doença hemolítica do recém-nascido causada por incompatibilidade RhD**. 2015. 28 f. Monografia (Especialização) - Curso de Hematologia e Hemoterapia Laboratorial., Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2015.

LIMA, Fz *et al.* Identificação de anticorpos irregulares em pacientes atendidos na agência transfusional do hemocentro regional de santa maria durante o período de pandemia de Covid-19. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 43, p. 321-322, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.545>.

LUKEN, Jessie S. *et al.* Reduction of anti-K-mediated hemolytic disease of newborns after the introduction of a matched transfusion policy: a nation-wide policy change evaluation study in the Netherlands. **Transfusion**, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 713-721, 2 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.16276>.

MAIER, Cheryl L. *et al.* Antibody-mediated immune suppression by antigen modulation is antigen-specific. **Blood advances**, v. 2, n. 21, p. 2986–3000, 2018.

MAIER, Cheryl *et al.* Antibody-mediated immune suppression by antigen modulation is antigen-specific. **Blood Advances: The American Society of Hematology**, S.I, v. 2, n. 21, p. 2986-3000, 13 nov. 2018

MAISONNEUVE, Emeline *et al.* Effect of intravenous immunoglobulins to postpone the gestational age of first intrauterine transfusion in very severe red blood cell alloimmunization: a case-control study. **Journal Of Gynecology Obstetrics And Human Reproduction**, [S.L.], v. 50, n. 7, p. 102119, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102119>.

MAITRA, Anirban. Doenças da Lactância e da Infância. In: KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul; FAUSTO, Nelson; ASTER, Jon. **Robbins e Cotran Patologia: bases patológicas das doenças**. 8. ed. S.I: Elsevier, 2010. Cap. 10. p. 447-486.

MAYER, Beate *et al.* Efficacy of Antenatal Intravenous Immunoglobulin Treatment in Pregnancies at High Risk due to Alloimmunization to Red Blood Cells. **Transfusion Medicine And Hemotherapy**, [S.L.], v. 45, n. 6, p. 429-436, 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000490154>.

MBALIBULHA, Yona *et al.* Alloimmunization to Rh Antigen (D, C, E, C, E) Among Pregnant Women Attending Antenatal Care in South Western Uganda. **Journal Of Blood Medicine**, [S.L.], v. 13, p. 747-752, nov. 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jbm.s385737>.

MEMARE, Kc *et al.* Aloimunização em gestantes e o desfecho terapêutico neonatal na doença hemolítica do feto e recém-nascido (DHFRN). **Hematology**,

**Transfusion And Cell Therapy**, Botucatu, v. 44, p. 445-445, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.757>.

MOISE JR, Kenneth. Red Cell Alloimmunization. In: GABBE, Steven . *et al.* **OBSTETRICS Normal and Problem Pregnancies**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. Cap. 34. p. 770-785.

MOINUDDIN, Imran; FLETCHER, Craig; MILLWARD, Peter. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in pregnant women - a study from a tertiary care hospital in Southeast Michigan. **Journal Of Blood Medicine**, [S.L.], v. 10, p. 283-289, ago. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jbm.s214118>.

MOR, Gil *et al.* The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 17, n. 8, p. 469-482, 19 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.64>.

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway**. 8. ed. São Paulo: Artmed, 2014. 888 p.

NARDOZZA, Luciano Marcondes Machado *et al.* Bases moleculares do sistema Rhe suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 56, n. 6, p. 724-728, ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302010000600026>.

NWOGU, Laura C. *et al.* Successful management of severe red blood cell alloimmunization in pregnancy with a combination of therapeutic plasma exchange, intravenous immune globulin, and intrauterine transfusion. **Transfusion**, [S.L.], v. 58, n. 3, p. 677-684, 17 dez. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.14453>.

OLIVEIRA, Ds *et al.* Perfil de anticorpos irregulares em pacientes atendidas no centro universitário integrado de saúde Amaury de Medeiros. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, p. 482-483, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.824>.

OTOMEWO, L *et al.* Prevalence of Rhesus C and D Alloantibodies among Rhesus-Negative Women of Child Bearing Age at a Te. **Nigerian Journal Of Clinical Practice**, [S.L.], v. 23, n. 12, p. 1759, 2020. Medknow. [http://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_114\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp_114_20).

O'RIORDAN, Sarah L. *et al.* The rate of decline in fetal hemoglobin following intrauterine blood transfusion in the management of red cell alloimmunization. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [S.L.], v. 271, p. 93-96, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.005>.

PANDEY, Prashant *et al.* A case of severe hemolytic disease of newborn due to alloimmunization in primigravida. **Transfusion Clinique Et Biologique**, India, v.

30,n. 1, p. 5-7, 6 ago. 2022.

PARHAN, Peter. **O Sistema Imune**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 608 p.

PARHAN, Peter. **The Immune System**. 4. ed. [S. I.]:Garland Publishing, 2014. 532 p.

PRÁ, Sd *et al.* Avaliação dos anticorpos antieritrocitários em recém-nascidos na maternidade Darcy Vergas de Joinville/SC. **Hematology, Transfusion And CellTherapy**, [s. l.], v. 44, p. 481-482, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.822>.

POOLE, Joyce *et al.* Blood Group Antibodies and Their Significance in TransfusionMedicine. **Transfusion Medicine Reviews**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 58-71, jan. 2007. **Elsevier BV**. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2006.08.003>.

RAHIMI-LEVENE, Naomi *et al.* Red blood cell alloimmunization prevalence andhemolytic disease of the fetus and newborn in Israel: a retrospective study. **Transfusion**, [S.L.], v. 60, n. 11, p. 2684-2690, 8 ago. 2020. Wiley.<http://dx.doi.org/10.1111/trf.15987>.

REE, Isabelle M. C. *et al.* Predicting anaemia and transfusion dependency in severealloimmune haemolytic disease of the fetus and newborn in the first 3 months after birth. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 186, n. 4, p. 565-573, 29 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15962>.

RIIS, Sandra Simony Tornoe *et al.* Transient congenital hyperinsulinism and hemolytic disease of a newborn despite rhesus D prophylaxis: a case report. **JournalOf Medical Case Reports**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-6, 26 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-021-03167-9>.

ROITT, Ivan *et al.* **Roitt Fundamentos de Imunologia**. 13. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan Ltda, 2018. 513 p.

SÁNCHEZ-DURÁN, María Ángeles *et al.* Management and outcome of pregnancies in women with red cell isoimmunization: a 15-year observational study from a tertiarycare university hospital. **Bmc Pregnancy And Childbirth**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-8, 15 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2525-y>.

STEPHENS, Paulo Roberto Soares *et al.* Hematologia e imunologia aplicados em imuno-hematologia. In: OLIVEIRA, Maria Beatriz Siqueira Campos de; RIBEIRO, Flávia Coelho; VIZZONI, Alexandre Gomes (org.). **Conceitos básicos e aplicadosem imuno-hematologia**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2013. Cap. 2. p. 35-64.

SIQUEIRA, Rc *et al.* Incidência de anticorpos irregulares em doadoras em idade fértilno hemocentro regional de Santa Maria nos últimos 5 anos e a importância de um aconselhamento para gestações futuras. **Hematology, Transfusion And Cell**

**Therapy**, [S.L.], v. 43, p. 346-347, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.588>.)

SLOOTWEG, Yolentha *et al.* Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 219, n. 4, p.393.1-393.8, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.020>.

SLOOTWEG, Yolentha *et al.* Knowledge, attitude and practices of obstetric careproviders towards maternal red-blood-cell immunization during pregnancy. **Vox Sanguinis**, [S.L.], v. 115, n. 3, p. 211-220, abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12883>.

VARGAS, Ldn *et al.* Perfil de doadores de sangue com anticorpos irregulares anti eritrocitários no serviço de hemoterapia do hospital de clínicas de Porto Alegre - RS. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, p. 374-375, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.633>.

VIZZON, Alexandre Gomes; SILVA, Flavia Regina Medeiros da. Teste DaAntiglobulina Humana: Uma Revisão De Literatura. **Eletronic Journal OfPharmacy**, [S. L.], v. 12, n. 3, p. 5-14, 30 set. 2015.

VIZZONI, Ag *et al.* Identificação de aloanticorpos irregulares em pacientes atendidosna agência transfusional do ini-fiocruz no centro hospitalar covid-19 durante o

período de pandemia. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 44, p.456-456, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.776>.

WESTHOFF, Connie M. The structure and function of the Rh antigen complex. In: **Seminars in hematology**. WB Saunders, 2007. p. 42-50.

WINIARSKI, N. *et al.* Prevalência de aloanticorpos antieritrocitários clinicamentesignificantes em doadores de sangue da Hemorrede Hemepar. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 42, p. 398-398, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.670>

YODA, Midori *et al.* Hemolytic disease of the newborn due to anti-E and anti-c antibody following maternal transfusion. **Pediatrics International**, [S.L.], v. 59, n. 10, p. 1093-1094, out. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ped.13372>.

ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado deHematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. 924 p.

ZWIERS, Carolien *et al.* ABO incompatibility and RhIG immunoprophylaxis protectagainst non-D alloimmunization by pregnancy. **Transfusion**, v. 58, n. 7, p. 1611–1617, 2018.

ZWIERS, Carolien *et al.* Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 219, n. 3, p. 291.1-291.9, set. 2018. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.06.007>