



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

BRUNA BARROS DE QUEIROZ

**DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO:
TRANSFUSÃO INTRAUTERINA E AVANÇOS
TERAPÊUTICOS RECENTES**

Recife
2025

BRUNA BARROS DE QUEIROZ

**DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO:
TRANSFUSÃO INTRAUTERINA E AVANÇOS
TERAPÊUTICOS RECENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Me. Tulio Queiroga Faustino
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Dijanah Cota Machado

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Queiroz, Bruna Barros de .

Doença hemolítica do recém-nascido: transfusão intrauterina e avanços
terapêuticos recentes / Bruna Barros de Queiroz. - Recife, 2025.

61p. : il., tab.

Orientador(a): Tulio Queiroga Faustino

Coorientador(a): Dijanah Cota Machado

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. Hematologia. 2. Imunologia. 3. Transfusão. 4. Terapia . I. Faustino, Tulio
Queiroga. (Orientação). II. Machado, Dijanah Cota. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

BRUNA BARROS DE QUEIROZ

**DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO: TRANSFUSÃO
INTRAUTERINA E AVANÇOS TERAPÊUTICOS RECENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Me. Tulio Queiroga Faustino
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Ma. Carla Luiza Barros Bernardes Borja
Universidade Federal de Pernambuco

Esp. Maria Eduarda de Oliveira
Faculdade de Ciências e Educação em Saúde

Dedico este trabalho aos meus amados avós, Furtuna, Helson, Teresa e Emmanuel, que são a minha maior riqueza.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus por sempre me abençoar e me guiar pelos Seus planos, que são infinitamente melhores do que os meus. Agradeço também à minha Nossa Senhora, minha mãezinha do céu, Maria, que sempre passa à frente, iluminando os caminhos da minha vida.

Ao meu orientador, Túlio Queiroga, que me conduziu na escrita deste trabalho com paciência, sabedoria e dedicação. Obrigada por se colocar no meu lugar, compreender minhas dificuldades, me ajudar em cada detalhe e responder às minhas infinitas dúvidas a qualquer hora do dia. Você foi o melhor orientador que eu poderia ter. Minha eterna gratidão!

À minha querida professora e coorientadora, Dijanah Machado, essencial na minha formação acadêmica e no meu desenvolvimento pessoal. Uma das minhas primeiras professoras na graduação e a responsável por me apresentar ao projeto de extensão do qual tenho tanto orgulho em fazer parte, o *Conversa Sanguínea*. Obrigada por abrir portas para mim, pelos conselhos e pelo carinho de sempre.

Aos meus pais, Cláudia e Roberto, que sempre acreditaram em mim e me incentivaram a sonhar e a seguir esses sonhos. Nada seria possível sem o amor e o apoio incondicional de vocês. Eu sou por vocês, e essa conquista é nossa. Ao meu amado irmão Henrique, que me deu o título que mais me orgulho de carregar: o de irmã mais velha. Obrigada por ter me dado o maior amor do mundo e, mesmo sem perceber, ser a minha força e inspiração.

Às minhas tias-madrinhas, Ana e Mônica, e aos meus tios Davi e Rodrigo, que sempre estiveram presentes para me apoiar em cada etapa. Às minhas primas-irmãs, Bianca e Camila, e aos meus primos Bernardo, Vinicius e Guilherme, que cresceram comigo e compartilharam tantos momentos especiais. Aos meus quatro avós, a maior bênção da minha vida, ter crescido com o apoio e a presença de vocês, é o alicerce de quem eu sou. Obrigada por serem a base de amor que sustenta todas as minhas conquistas.

Ao meu namorado, melhor amigo e parceiro de vida, João Gabriel, meu agradecimento mais especial. Obrigada por estar sempre ao meu lado, por me fazer sorrir nos dias difíceis, enxugar minhas lágrimas e acreditar em mim mesmo quando eu duvidava da minha própria força. Seu amor me dá coragem, leveza e esperança para seguir em frente. Obrigada por nunca soltar a minha mão. Eu te amo para sempre!

Aos amigos que a UFPE me presenteou — Álvaro, Bruna, Beka, César, Fran, Guabi, Tay e Roberto — obrigada por tornarem essa caminhada mais leve, alegre e inesquecível. Em especial à minha amiga Gabi, que a Bélgica trouxe para a minha vida e se tornou um presente eterno. Obrigada por colorir meus dias desde o momento em que nos conhecemos e por ter feito parte da melhor experiência da minha vida.

Às minhas amigas do colégio — Agatha, Bia, Giovana, Laura, Letícia e Luísa —, que estão comigo há tantos anos. Crescemos juntas e sei que seguiremos lado a lado em cada fase da vida, celebrando nossas conquistas.

Por fim, agradeço a todos os profissionais do Hospital Unimed Recife, que me acolheram no estágio e me proporcionaram aprendizados valiosos que levarei para a vida profissional. E também a todos os professores da UFPE, que marcaram minha trajetória acadêmica e me ensinaram a importância da ciência e da valorização da saúde pública.

“Força, coragem e confiança são conquistadas
através de cada experiência em que você
realmente para e encara o medo de frente.”

Eleanor Roosevelt

QUEIROZ, Bruna. **DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO: TRANSFUSÃO INTRAUTERINA E AVANÇOS TERAPÊUTICOS RECENTES**. 2025. 61 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN), também conhecida como eritroblastose fetal, é uma condição causada pela incompatibilidade entre o fator Rh materno e fetal, resultando na produção de anticorpos maternos que destroem os glóbulos vermelhos do feto. Essa patologia representa uma significativa causa de morbimortalidade fetal, principalmente em casos de pré-natal inadequado ou iniciado tardiamente. Nos últimos anos, os avanços na ciência e os aprimoramentos nas áreas de diagnóstico, monitoramento e realização da transfusão intrauterina (TIU) contribuíram para maior segurança e eficácia do procedimento. A TIU tem se destacado como a principal forma terapêutica para casos graves da doença, sendo realizada durante a gestação para tratar a anemia fetal e prevenir complicações como icterícia, hidropsia e óbito. Este trabalho desenvolveu uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de analisar criticamente as atualizações mais relevantes nos últimos cinco anos sobre a prática da TIU no tratamento da DHRN. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases Google Acadêmico, PubMed, SciELO e Science Direct, utilizando descritores em inglês relacionados à doença e ao tratamento. Foram incluídos apenas artigos disponíveis na íntegra, publicados entre 2020 e 2025, redigidos em português ou inglês, e que abordassem diretamente a relação entre DHRN e TIU, sendo selecionados 19 artigos para análise. Na discussão, observou-se que a TIU apresenta elevadas taxas de sucesso, garantindo sobrevida fetal superior a 85% em centros especializados, embora muitas gestações exijam duas ou mais transfusões. As complicações registradas foram pouco frequentes, incluindo bradicardia fetal, parto prematuro e, raramente, perda fetal. Estudos recentes também apontam para o uso da imunoglobulina intravenosa (IGIV) e de novas terapias em investigação, como o anticorpo monoclonal nipocalimab, como estratégias adjuvantes capazes de reduzir a necessidade de transfusões e melhorar os desfechos materno-fetais. Conclui-se que a TIU permanece como o padrão-ouro no tratamento da DHRN grave, mas que a incorporação de terapias complementares e o fortalecimento da profilaxia e do pré-natal precoce podem ampliar ainda mais o impacto positivo no prognóstico da doença.

Palavras-chave: Sistema ABO. Fator Rh. Pré-natal. Transfusão sanguínea. Doença Hemolítica do Recém-nascido.

QUEIROZ, Bruna. **HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN: INTRAUTERINE TRANSFUSION AND RECENT THERAPEUTIC ADVANCES**. 2025. 61 pages. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Hemolytic disease of the newborn (HDN), also known as erythroblastosis fetalis, is a condition caused by maternal and fetal Rh incompatibility, resulting in the production of maternal antibodies that destroy fetal red blood cells. This condition is a significant cause of fetal morbidity and mortality, especially in cases with insufficient or delayed prenatal care. In recent years, scientific advances and improvements in the areas of diagnosis, monitoring, and intrauterine transfusion (IUT) have contributed to the greater safety and efficacy of the procedure. IUT has emerged as the primary treatment for severe cases of the disease, performed during pregnancy to treat fetal anemia and prevent complications such as jaundice, hydrops, and death. This study conducted an integrative literature review to critically analyze the most relevant updates over the past five years on the practice of IUT in the treatment of HDN. The literature search was conducted in Google Scholar, PubMed, SciELO, and Science Direct, using English-language descriptors related to the disease and treatment. Only articles available in full, published between 2020 and 2025, written in Portuguese or English, and directly addressing the relationship between HDN and IUT were included, with 19 articles selected for analysis. The discussion noted that IUT has high success rates, ensuring fetal survival of over 85% in specialized centers, although many pregnancies require two or more transfusions. Reported complications were uncommon, including fetal bradycardia, preterm birth, and, rarely, fetal loss. Recent studies also point to the use of intravenous immunoglobulin (IVIG) and new investigational therapies, such as the monoclonal antibody nipocalimab, as adjuvant strategies capable of reducing the need for transfusions and improving maternal-fetal outcomes. It is concluded that IUT remains the gold standard in the treatment of severe HDN, but that the incorporation of complementary therapies and the strengthening of prophylaxis and early prenatal care can further increase the positive impact on the prognosis of the disease.

Key words: ABO system. Rh factor. Prenatal care. Blood transfusion. Hemolytic disease of the newborn.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Métodos de Tipagem Sanguínea	21
Figura 2	Fisiopatologia da DHRN	24
Figura 3	Fluxograma da Metodologia empregada	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Quadro de Fenótipos ABO	17
Quadro 2	Quadro de Sistemas Sanguíneos	20
Quadro 3	Resumo dos 19 artigos selecionados para a construção da análise revisional.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DHRN: Doença Hemolítica do Recém-Nascido

FcRn: Receptor Fc Neonatal

HB: Hemoglobina

IGIV: Imunoglobulina Intravenosa

ISBT: *International Society of Blood Transfusion*

IVRfD: Dose de Referência Intravenosa

PCR: Reação em Cadeia de Polimerase

TIU: Transfusão Intrauterina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	ORIGEM DO SISTEMA ABO E RH	16
2.2	ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS	17
2.2.1	Antígenos do Sistema ABO	17
2.2.2	Antígenos do Sistema Rh	18
2.2.3	Outros Antígenos Eritrocitários	19
2.3	IDENTIFICAÇÃO DE ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS	20
2.3.1	Teste de Coombs	21
2.4	DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO	23
2.4.1	Fisiopatologia	23
2.4.2	Prevenção	25
2.4.3	Epidemiologia	27
2.4.4	Diagnóstico	28
2.5	TRANSFUSÃO INTRAUTERINA	29
2.5.1	Histórico	29
2.5.2	Procedimento e Indicações	29
2.5.3	Riscos	31
2.5.4	Técnicas Atualizadas	31
3	OBJETIVOS	34
3.1	OBJETIVOS GERAIS	34
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4	METODOLOGIA	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	46
5.2	DESFECHOS NEONATAIS APÓS TIU	46
5.3	TÉCNICAS DE TRANSFUSÃO INTRAUTERINA	47
5.4	IMPACTO DA TIU NA ERITROPOIESE FETAL	49
5.5	AVANÇOS TERAPÊUTICOS	50
6	CONCLUSÃO	54
7	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

O sangue humano é dividido e classificado em vários sistemas sanguíneos, o mais comum é o sistema ABO descoberto por Karl Landsteiner no começo do século XX. Até então, os procedimentos de transfusão sanguínea eram realizados sem testes de compatibilidade, resultando frequentemente em reações hemolíticas graves. Landsteiner demonstrou que o sangue humano poderia ser classificado conforme as reações de aglutinação entre hemácias e plasma, estabelecendo os grupos A, B, O e posteriormente o AB (Dean, 2005).

Essas descobertas foram determinantes para a evolução da medicina transfusional, reduzindo significativamente os riscos associados à incompatibilidade sanguínea e aumentando a segurança transfusional. O sistema ABO é definido pela presença ou ausência dos antígenos A e B nas hemácias, enquanto o plasma contém anticorpos naturais contra o antígeno ausente. Já o sistema Rh, considerado o segundo mais importante, tem como principal antígeno o D, cuja presença caracteriza indivíduos Rh⁺ e cuja ausência define Rh⁻. A incompatibilidade ocorre principalmente quando indivíduos Rh⁻ são expostos a hemácias Rh⁺, podendo desenvolver anticorpos anti-D responsáveis por reações hemolíticas graves em exposições subsequentes (Silva *et al.*, 2022). Além dos sistemas ABO e Rh, mais de 40 sistemas sanguíneos são reconhecidos pela *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), entre eles o Kell, Duffy, Kidd e MNS, alguns com relevância clínica significativa (Lordêlo *et al.*, 2022).

A determinação do grupo sanguíneo pode ser realizada por diferentes métodos laboratoriais, sendo os mais comuns a tipagem direta e reversa, realizadas por meio de cartões de gel de microcoluna ou do método em tubo. Outro exame de grande relevância é a prova de Coombs, fundamental na investigação de reações hemolíticas e da Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN). A versão direta detecta anticorpos aderidos às hemácias *in vivo*, enquanto a indireta identifica anticorpos livres no soro, importantes na detecção de incompatibilidades sanguíneas (Li; Guo, 2022). Apesar de amplamente utilizados, os métodos sorológicos baseados em hemaglutinação podem apresentar limitações relacionadas à subjetividade e à detecção de antígenos raros ou variantes.

Durante a gestação, pode ocorrer uma incompatibilidade sanguínea materno-fetal, isso ocorre quando a gestante apresenta o fenótipo Rh-, e o feto herda o antígeno D paterno, possuindo então um fenótipo Rh+. Nesse caso, na primeira gestação ocorre a sensibilização do sistema imune materno ao antígeno D do feto. A produção materna de anticorpos IgM anti-D se inicia logo após a primeira exposição ao antígeno D, e nas subseqüentes gestações com fetos Rh+, os aloanticorpos anti-D produzidos são da classe IgG que atravessam a barreira placentária se ligando e atacando as hemácias fetais, iniciando assim o processo hemolítico (Silva *et al.*, 2016).

Essa doença é a DHRN, também conhecida como eritroblastose fetal, e é caracterizada pela destruição dos glóbulos vermelhos do feto causada pelos anticorpos imunoglobulina G maternos. Essa resposta dos anticorpos maternos contra os antígenos presentes nas hemácias do feto é chamada de aloimunização (Jackson; Baker, 2021). A hemólise dos eritrócitos gera consequências para o feto, como a anemia hemolítica, icterícia, pela liberação da bilirrubina, hidropsia fetal, insuficiência cardíaca, congestão hepática e até mesmo o óbito durante a gestação ou após o parto (Abels; Moise, 2024). O diagnóstico clínico consiste na investigação dos tipos sanguíneos dos genitores e na pesquisa da possibilidade de sensibilização materna prévia. No diagnóstico laboratorial, é feito o teste de Coombs indireto, em que os anticorpos maternos para o antígeno D são detectados no soro para determinar se a gestante já foi sensibilizada (Alquati *et al.*, 2014).

Entre as intervenções terapêuticas mais recentes, a transfusão intrauterina (TIU), realizada via cordocentese, surge como uma possibilidade terapêutica eficaz para intervir em casos de anemia fetal grave. A transfusão de sangue para o feto ainda no útero é realizada geralmente entre a 18ª e a 35ª semana de gestação e tem como objetivo corrigir a anemia grave, que coloca a vida do feto em risco. (Alves *et al.*, 2021). A TIU é um procedimento invasivo onde, sob a orientação de um ultrassom, uma agulha é inserida no útero materno até alcançar a veia do cordão umbilical do feto para transferir o sangue. Apesar de ser uma intervenção agressiva e apresentar riscos maternos-fetais, é uma técnica que quando indicada corretamente e executada por profissionais capacitados, é a melhor forma de garantir a saúde do feto, principalmente em gestações de alto risco (Drozdowska-Szymczak *et al.*, 2024). Além de ser a via preferencial para a terapia

de casos graves da DHRN.

A imunoprofilaxia com imunoglobulina anti-D é uma das principais formas de prevenção que é capaz de neutralizar hemácias fetais Rh positivas que entrem na circulação materna, impedindo a sensibilização (Honorato *et al.*, 2025). O pré-natal e o monitoramento de casos graves por meio de testes laboratoriais, para garantir a segurança da gestação e o bem-estar do feto, também são de extrema importância. Por fim, apesar dessa prevenção, os casos graves ainda existem, e a DHRN ainda é uma causa significativa de morbimortalidade fetal, especialmente em casos de pré-natal tardio ou inadequado (Pegoraro *et al.*, 2020). É de muita relevância compreender as atualizações de novas técnicas no tratamento intrauterino para garantir a segurança materno-fetal e prevenir contra consequências perinatais da doença.

Dessa forma, este trabalho propõe-se a realizar uma revisão de literatura com foco nas atualizações mais relevantes sobre a TIU no tratamento da DHRN, buscando compreender a evolução dessa abordagem terapêutica e sua aplicabilidade na prática clínica atual.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ORIGEM DO SISTEMA ABO E RH

Em 1900, o médico austríaco Karl Landsteiner revolucionou a compreensão do sangue humano com a descoberta do sistema de grupo sanguíneos ABO, elucidando um dos principais fatores responsáveis pela incompatibilidade em transfusões sanguíneas. Landsteiner procurava entender a razão de alguns pacientes apresentarem reações graves, enquanto outros permaneciam sem sintomas. Até então, as transfusões eram realizadas sem qualquer teste de compatibilidade, o que frequentemente resultava em reações hemolíticas graves e, em muitos casos, fatais (Dean, 2005).

Landsteiner observou que, quando amostras de sangue de diversos indivíduos reagiam, causava uma aglutinação das hemácias, indicando a incompatibilidade entre elas. Consequentemente, para investigar esse fenômeno, ele coletou sangue de diversas amostras, isolou os glóbulos vermelhos e fez diferentes combinações entre plasma e hemácias, tendo como resultado a presença de aglutinação dos glóbulos em alguns casos, e sua ausência em outros. Landsteiner percebeu que o sangue humano podia ser classificado de acordo com diferentes reações de aglutinação entre os glóbulos vermelhos e o plasma, o que o levou a identificar três grupos sanguíneos distintos: A, B e O (Mohd Noor; Siti Asmaa, 2024).

Posteriormente, em 1902, os pesquisadores Decastello e Sturli, colegas de Landsteiner, constataram o quarto grupo, o AB, completando o sistema ABO como o conhecemos hoje. Já o fator Rh foi descoberto também por Landsteiner e seu parceiro Wiener, em 1940, a partir de pesquisas feitas com o sangue do macaco do gênero Rhesus injetado em coelhos. Após aplicarem o sangue do macaco, notou-se uma reação de aglutinação nos coelhos, eles explicaram essa ocorrência com a existência de um antígeno no sangue do macaco, por isso, produziam anticorpos contra as hemácias recebidas. Esse anticorpo foi chamado de anti-Rh (Silva Filho *et al.*, 2022).

Depois desses experimentos, os pesquisadores misturaram o soro dos coelhos com amostras de sangue humano. Chamaram de Rh⁺ aqueles que aglutinavam e, consequentemente, possuíam antígenos em suas hemácias. Já os

que não aglutinaram receberam o nome de Rh-, pois não possuíam o antígeno em suas hemácias. O fator Rh é composto por mais de 50 antígenos, mas os frequentemente mais identificados são os antígenos C, D, e E que têm transmissão autossômica dominante (Rosenkrans *et al.*, 2023).

2.2 ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS

Os antígenos eritrocitários são macromoléculas localizadas na superfície extracelular das hemácias que indicam qual grupo sanguíneo cada indivíduo pertence e podem ser reconhecidas pelo sistema imune, desencadeando uma resposta, como a produção de anticorpos (Gordon Betts *et al.*, 2025).

2.2.1 Antígenos Do Sistema Abo

O sistema ABO é determinado pela presença ou ausência dos antígenos A e B na membrana das hemácias, enquanto o plasma contém anticorpos naturais contra o antígeno ausente (Gordon Betts *et al.*, 2025). Assim como demonstrado na tabela 1.

Quadro 1 - Quadro de Fenótipos ABO.

Grupo Sanguíneo	Antígeno Eritrocitário	Anticorpos no Soro	Genótipos
A	Antígeno A	Anti-B	AA ou AO
B	Antígeno B	Anti-A	BB ou BO
AB	Antígeno A e B	Nenhum	AB
O	Nenhum	Anti-A e Anti-B	OO

Fonte: Adaptado de Dean (2005).

Os indivíduos do grupo sanguíneo A possuem antígenos A nos eritrócitos e anticorpos anti-B no plasma. O grupo sanguíneo B possui antígenos B e anticorpos anti-A no plasma. Já indivíduos que pertencem ao grupo AB possuem ambos os antígenos, A e B, na superfície das hemácias, e por isso, não possui nenhum anticorpo contra esses antígenos no seu plasma. Por fim, o grupo O não possui os

antígenos A e B nos seus glóbulos vermelhos e, em contrapartida, tem ambos os anticorpos no plasma, anti-A e anti-B (Dean, 2005; Gordon Betts *et al.*, 2025).

Os epítomos do sistema ABO são resíduos terminais encontrados nos carboidratos presentes na superfície das células e nas secreções que são biossintetizadas por glicosiltransferases específicas codificadas no locus ABO. O locus ABO está localizado no braço longo do cromossomo 9 e a sua heterogeneidade fenotípica ocorre devido à diferença estrutural do gene das glicosiltransferases, que são responsáveis pela transferência dos resíduos específicos de açúcar ao substrato H.

As enzimas GalNac1-3 e Gal1-3 atuam sobre o substrato H os convertendo nos antígenos A e B, respectivamente. Os antígenos ABO não estão restritos apenas à membrana dos eritrócitos, podendo ser encontrados também em uma grande variedade de células como linfócitos, plaquetas, endotélio capilar venular e arterial, células sinusoidais do baço, medula óssea, mucosa gástrica, além de secreções e outros fluidos como saliva, urina e leite (Batissoco; Novaretti, 2003).

2.2.2 Antígenos Do Sistema Rh

O sistema Rh é o segundo sistema mais importante, o seu antígeno mais imunogênico e relevante, o D, pode estar presente ou não na membrana das hemácias. A existência do antígeno D nas hemácias de um indivíduo indica que seu tipo sanguíneo é Rh⁺ e, a ausência desse antígeno aponta uma classificação Rh⁻ (Vasquez Rojas *et al.*, 2015).

Os antígenos do sistema Rh estão expressos em duas proteínas, produtos de dois genes altamente homólogos *RHD* e *RHCE*, localizados no cromossomo 1. A proteína RhD expressa o antígeno D e a proteína RhCE expressa os antígenos CE em várias combinações (ce, Ce, cE ou CE). Estes, estão presentes exclusivamente na superfície do eritrócito, não sendo encontrado em nenhum outro tecido humano. Por isso é necessário contato com sangue antígenicamente positivo para ocorrer sensibilização em indivíduo de complexo Rh⁻ (Bonifácio; Novaretti, 2009).

Indivíduos Rh⁻ não podem receber sangue Rh⁺, pois quando o sistema imunológico entra em contato com o antígeno D, reconhece esse antígeno como estranho e produz anticorpos anti-D. Na primeira exposição, ocorre a sensibilização

do antígeno D, e em exposições subsequentes, os anticorpos formados podem atacar as hemácias Rh+, causando reação hemolítica grave (Ji *et al.*, 2022).

Contudo, na situação oposta, doação de Rh-, com ausência do antígeno D, para um receptor Rh+ , não ocorre reação imune, uma vez que o receptor não identifica proteínas estranhas. Desta forma, o tipo sanguíneo O negativo é conhecido como doador universal de glóbulos vermelhos, pois não possui antígenos A, B ou Rh, reduzindo ao mínimo o risco de reação transfusional. Em contrapartida, o tipo AB positivo é conhecido como receptor universal, pois sua ausência de anticorpos anti-A e anti-B confere-lhe compatibilidade com qualquer tipo sanguíneo, embora só possa doar para o mesmo tipo (Rahfeld; Withers, 2020).

2.2.3 Outros Antígenos Eritrocitários

Além dos sistemas ABO e Rh, que são os mais conhecidos e clinicamente relevantes, existem mais de 40 sistemas sanguíneos reconhecidos atualmente pela ISBT, com centenas de antígenos eritrocitários distintos (Rodrigues *et al.*, 2024). Dentre esses outros grupos, como por exemplo os sistemas citados na tabela 2: Kell, Duffy, Kidd, MNS, alguns possuem importância imunológica significativa, principalmente em contextos obstétricos e transfusionais, podendo desencadear aloimunização materna (Lordêlo *et al.*, 2022).

O sistema Kell é um dos mais imunogênicos após o Rh. Seu principal antígeno clinicamente relevante é o K (K1). Anticorpos anti-K podem ser responsáveis por formas graves da DHRN. Diferentemente do anti-D, que provoca hemólise direta, o anti-K inibe a eritropoese fetal ao interferir na proliferação de precursores eritróides. Assim, a anemia fetal pode se desenvolver de maneira mais precoce e grave, exigindo uma intervenção intrauterina (Stendahl *et al.*, 2020).

O conhecimento desses sistemas é essencial para o rastreamento e monitoramento imunológico em gestantes, principalmente aquelas sensibilizadas ou politransfundidas. Entretanto, a raridade desses antígenos e anticorpos torna seu impacto clínico mais restrito, porém, em casos específicos, podem representar desafios diagnósticos e terapêuticos importantes.

Cerca de 98% dos casos de aloimunização materna por antígenos não-ABO são devidos ao fator Rh (D) e, em torno de 2%, outros antígenos atípicos como Kell,

E ou C (Melo, 2016). O sistema ABO continua sendo um dos mais relevantes na tipagem sanguínea devido ao seu papel fundamental de garantir a compatibilidade entre doador e receptor nas transfusões sanguíneas (Quraishy; Sapatnekar, 2016).

Quadro 2 - Quadro de Sistemas Sanguíneos.

SISTEMA	CLASSIFICAÇÃO
Kell	K (K1), k (K2)
MNS	M, N, S, s
Duffy (Fy)	Fya, Fyb
Kidd (Jk)	Jka, Jkb

Fonte: autoria própria (2025).

2.3 IDENTIFICAÇÃO DOS ANTÍGENO ERITROCITÁRIOS

A identificação desses antígenos eritrocitários é fundamental para a realização de transfusões sanguíneas seguras, na prevenção de aloimunização, reações transfusionais e no diagnóstico da incompatibilidade sanguínea, precavendo a DHRN (Martins *et al.*, 2009).

Para verificar essas possíveis incompatibilidades, o método de gel em microcoluna é o padrão-ouro para tipagem de hemácias em laboratórios clínicos e bancos de sangue. Essa tecnologia é um método simples, conveniente e rápido que usa pequenas quantidades de reagentes e tem alta sensibilidade, precisão e reprodutibilidade, o que reduz os erros de identificação causados por fatores humanos (Li; Guo, 2022).

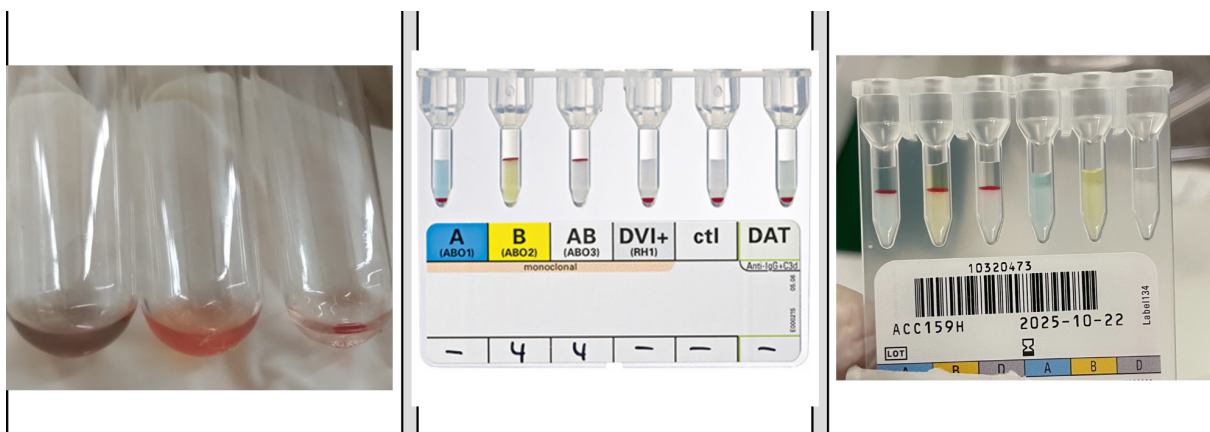
O cartão de teste de gel de microcoluna possui tipagem direta e reversa, assim como o método de tubo de ensaio para teste de tipo sanguíneo. Também oferecem maior sensibilidade e automação em comparação ao método em tubo, sendo úteis na identificação de discrepâncias entre tipagem direta e reversa (Li; Guo, 2022).

A tipagem direta identifica os antígenos presentes nas hemácias através da mistura do sangue do paciente com reagentes de soros específicos anti-A, anti-B e anti-D. A finalidade desse procedimento é verificar a reação de aglutinação entre os

eritrócitos e os anticorpos, indicando a presença ou ausência dos antígenos nas hemácias. Já a tipagem reversa analisa a presença ou ausência dos anticorpos, anti-A e anti-B no soro do paciente, reagindo com reagentes de hemácias padrão A e B. Esse exame complementa a tipagem direta, que identifica os antígenos A e B na superfície das hemácias (Li; Guo, 2022).

Os métodos empregados na realização da tipagem sanguínea estão ilustrados na Figura 1.

Figura 1 — Métodos de tipagem sanguínea.



Legenda: Tipagem em Tubo, Tipagem em Cartela de Gel para Recém-Nascidos e Tipagem em Cartela de Gel.

Fonte: ID-DiaClon ABO/Rh para recém-nascidos Disponível em:

<<https://www.bio-rad.com/pt-br/product/diaclon-abo-rh-for-newborns-dvi?ID=LO33AA470>>. Acesso em: 24 set. 2025. / Autoria própria (2025).

Também pode ser realizada a genotipagem sanguínea, em casos que a tipagem se apresente duvidosa. A genotipagem pode ser feita com Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), sequenciamento Sanger ou sequenciamento de Nova Geração, porém são testes de alto custo. A concordância entre os resultados direto e reverso confirma a tipagem sanguínea e pode sinalizar possíveis discrepâncias que exigem outras investigações (Li; Guo, 2022).

2.3.1 Teste de Coombs

Outro exame de relevância é a prova de Coombs, também conhecida como teste da antiglobulina humana. Trata-se de um teste imunológico que detecta a

presença de anticorpos direcionados contra os glóbulos vermelhos, os quais podem causar sua destruição. Esse exame é utilizado na investigação de reações hemolíticas, como ocorre na DHRN. Essa condição resulta da incompatibilidade entre os antígenos eritrocitários maternos e fetais, sendo mais frequentemente associada ao sistema Rh, especialmente ao antígeno D (Myle; Al-Khattabi, 2021).

A Prova de Coombs Direta, é utilizada para detectar anticorpos ou frações do sistema complemento aderidos às hemácias fetais *in vivo*. O procedimento consiste em lavar as hemácias do paciente para remover anticorpos livres, adicionar o reagente de Coombs (anti globulina humana) e observar a ocorrência de aglutinação (Feitosa; Vizzoni, 2013).

A aglutinação indica a presença de imunoglobulinas, geralmente da classe IgG, ou de componentes do sistema complemento aderidos às hemácias. Um resultado positivo confirma a presença de anticorpos que estão reagindo contra as hemácias do paciente (Vizzoni; Silva, 2015).

Já a Prova de Coombs Indireta consiste em colocar as hemácias fenotipadas em contato com soro ou plasma do indivíduo, buscando evidenciar a sensibilização de anticorpos na amostra analisada. Os anticorpos presentes no soro do paciente são incubados junto com as hemácias de tipagem conhecida *in vitro* (Vizzoni; Silva, 2015). Se o resultado for positivo, os anticorpos reagem com as hemácias, indicando a existência de aloanticorpos livres no sangue que podem reagir contra os eritrócitos e causar a destruição deles. Ele é usado para investigar a presença de anticorpos irregulares e identificar incompatibilidades sanguíneas.

Entretanto, cada um desses métodos sorológicos é baseado na hemaglutinação e, portanto, está sujeito a fatores subjetivos, dificultando a padronização e reduzindo a precisão dos resultados (Li; Guo, 2022).

Para além dos testes tradicionais, existem técnicas de imunofenotipagem por citometria de fluxo com ferramentas complementares para a caracterização precisa dos antígenos presentes nas hemácias. Esse método permite a identificação simultânea de múltiplos antígenos eritrocitários, sendo especialmente úteis em casos de pacientes politransfundidos ou com anticorpos múltiplos. A citometria também pode ser empregada para determinar o fenótipo fetal com alta sensibilidade, sendo possível inclusive deduzir o genótipo fetal por meio de testes moleculares no DNA fetal livre circulante no plasma materno. (Rego *et al.*, 2024).

Quando essas técnicas apresentam limitações, seja devido a expressão fraca ou alterada dos antígenos, ou em paciente politransfundidos, torna-se necessária a utilização de métodos de amplificação de ácidos nucleicos, como a PCR convencional e a PCR em tempo real (Alberti *et al.*, 2023).

2.4 DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO

2.4.1 Fisiopatologia

A DHRN, é uma condição imunológica caracterizada pela incompatibilidade sanguínea materno-fetal, o que leva a uma destruição das hemácias fetais por anticorpos maternos, sendo mais comum entre gestantes Rh- e fetos Rh+, que herdam o antígeno D paterno (Jackson; Baker, 2021).

A DHRN também pode ocorrer por incompatibilidade no sistema ABO, podendo ser comum, principalmente quando a gestante é O e o feto é A ou B, com menos repercussões quando comparada a anemia fetal. Essa doença resulta de uma aloimunização, um processo imunológico que ocorre quando o sistema imune de um indivíduo entra em contato com antígenos que não fazem parte do seu próprio organismo, levando à produção de anticorpos contra essas estruturas estranhas (Baiochi; Nardozza, 2009).

Esse fenômeno pode ser observado em situações como transfusões sanguíneas incompatíveis e, especialmente, durante a gestação, quando o feto herda do lado paterno, antígenos eritrocitários ausentes no organismo materno. Na primeira gestação geralmente não há problemas, pois o sangue fetal e o sangue materno não se misturam de forma significativa (Rodrigues *et al.*, 2024). No entanto, em situações como parto, aborto, procedimentos invasivos, como amniocentese, ou traumas abdominais, pode haver a passagem de hemácias fetais para a circulação materna, expondo o sistema imunológico ao antígeno Rh do feto.

O sistema imunológico materno ao identificar as células Rh+ do feto como estranhas, inicialmente produz imunoglobulinas IgM, que não são transplacentários e em seguida produz anticorpos IgG anti-Rh que conseguem atravessar a placenta e atacar os glóbulos vermelhos do feto (Myle; Al-Khattabi, 2021).

Na primeira exposição, há apenas a produção de anticorpos IgM, por isso a primeira gravidez não é afetada, a sensibilização materna ocorre no parto ou em

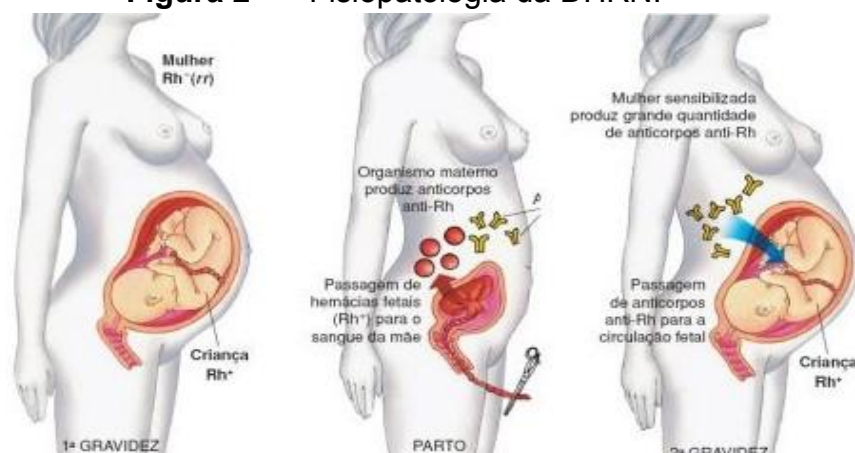
casos de aborto, quando o sangue do neonato entra em contato com o sangue materno (Hall; Vadakekut; Avulakunta, 2025).

Em gravidezes subsequentes com fetos Rh+, uma vez que já houve uma exposição secundária ao antígeno eritrocitário, os linfócitos B de memória se diferenciam em plasmócitos para produzir anticorpos IgG, agora presentes em grandes quantidades. O nível de anticorpos maternos normalmente não será detectado pelo teste de Coombs indireto de 5 a 16 semanas depois. A IgG materna será então transportada ativamente para a circulação fetal pelo receptor Fc neonatal (FcRn) na placenta. Após se ligarem aos eritrócitos fetais que expressam o antígeno da hemácia incompatível com a paciente puérpera, as células serão sequestradas no baço fetal, onde sofrem hemólise extravascular (Moise; Abels, 2024).

A sensibilização da genitora ao fator Rh fetal pode desencadear uma resposta imune que compromete a saúde fetal, o ataque aos eritrócitos fetais causa a hemólise e destruição dos mesmos, causando anemia hemolítica grave e gerando complicações para o neonato. Esse mecanismo fisiopatológico é demonstrado na Figura 2. Embora o feto possa responder com aumento de reticulócitos e eritroblastos, sem intervenção, eventualmente ocorre anemia grave, icterícia, hidropsia fetal, que é um edema generalizado com acúmulo de líquido nas cavidades serosas, e até morte do feto (Prescott; Jackson, 2024).

Os anticorpos maternos IgG realizam a passagem transplacentária, onde reconhecem os antígenos presentes nas hemácias fetais como estranhos e se ligam aos antígenos das hemácias fetais, marcando-as para destruição no sistema reticuloendotelial, no baço, que destrói essas células (Quraishy; Sapatnekar, 2016).

Figura 2 — Fisiopatologia da DHRN.



Fonte: Atlas em Hematologia. Mecanismo da DHRN. Crédito: Fetalmed.

O resultado é uma anemia hemolítica progressiva no feto, que pode levar à estimulação da eritropoiese extramedular, forçando a medula óssea a liberar eritroblastos imaturos na circulação. Outra consequência é a icterícia pelo aumento da bilirrubina, como produto de degradação da hemoglobina, como o fígado fetal ainda é imaturo, não consegue metabolizar eficientemente a bilirrubina, o que pode levar à kernicterus, uma lesão cerebral por depósito de bilirrubina no cérebro (Myle; Al-Khattabi, 2021).

Em casos graves, a anemia causa insuficiência cardíaca fetal, com acúmulo de líquido em diversos tecidos fetais que ocasiona edema generalizado, chamado hidropsia fetal, que pode ser fatal se não tratada. Além disso, o feto também pode sofrer com insuficiência cardíaca, hepatomegalia e morte intrauterina (Rodrigues *et al.*, 2024).

A DHRN, apesar de potencialmente fatal, pode ser identificada precocemente por meio do acompanhamento pré-natal e de exames laboratoriais como o teste de Coombs indireto, permitindo intervenções oportunas. Assim, o estudo dessa condição não apenas evidencia a complexidade da interação imunológica entre mãe e feto, mas também ressalta a importância do monitoramento clínico, da profilaxia adequada e das intervenções terapêuticas para reduzir os riscos e garantir melhores desfechos perinatais.

2.4.2 Prevenção

A primeira medida preventiva é identificar precocemente o grupo sanguíneo e o fator Rh da gestante, por meio de exames laboratoriais de tipagem sanguínea no início do pré-natal. Se a gestante for Rh-, é necessário também testar o sangue paterno para determinar a probabilidade do feto ser Rh+ (Hall; Vadakekut; Avulakunta, 2025). Além disso, realiza-se a pesquisa de anticorpos irregulares, por meio do teste de Coombs indireto, na gestante. Esse exame verifica se a mulher já foi sensibilizada, ou seja, se já produziu anticorpos anti-Rh em gestação anterior, transfusão sanguínea ou aborto prévio (Myle; Al-Khattabi, 2021).

A principal estratégia de prevenção contra a DHRN é a administração da imunoglobulina anti-D (RhoGAM), um anticorpo que neutraliza os glóbulos vermelhos fetais Rh+ que eventualmente entram na circulação materna, impedindo que o

sistema imune reconheça como estranhos e produza anticorpos contra eles. Os anticorpos anti-Rh limpam da circulação materna qualquer hemácia Rh⁺ do feto que possa ter passado, antes que o sistema imunológico materno produza seus próprios anticorpos (Turner *et al.*, 2012).

A imunoglobulina anti-D pode ser usada como profilaxia antenatal ou durante a gravidez, a adoção da imunoglobulina anti-D adequada reduz a taxa de imunização de aproximadamente 16 % para menos de 0,1 % em gestantes Rh⁻ não sensibilizadas. (Turner *et al.*, 2012). A recomendação é da aplicação de uma dose no terceiro trimestre entre a 28^a e a 30^a semana de gestação. A dose de anti-Rh(D) imunoglobulina, 1500 UI / 300 µg, é usada como profilaxia rotineira antenatal (Visser *et al.*, 2021).

O anticorpo anti-D também pode ser aplicado após o nascimento do neonato Rh⁺, nesse caso, a genitora deve receber a dose da imunoglobulina até 72 horas após o parto, ou aborto espontâneo, para evitar sensibilização futura. Também é indicada a imunoglobulina anti-D em outras situações com risco de passagem de sangue fetal para a circulação materna, como em abortos espontâneos, traumas abdominais durante a gestação, hemorragia transplacentária, amniocentese e em casos de gravidez ectópica (Pegoraro *et al.*, 2020).

A imunoglobulina anti-D é derivada a partir do plasma humano, podendo ser administrada por via intravenosa e intramuscular, a duração de ação da imunoglobulina é a mesma independente da via de administração. Na administração intravenosa os títulos de anticorpos são mais elevados na primeira semana, logo após três meses a administração intramuscular se assemelha (Pereira, 2012).

Os doadores de imunoglobulina anti-D na maioria das vezes são mulheres pós-menopausadas, imunizadas por gestações, ou homens imunizados voluntariamente, mantidos em estado hiperimune por reaplicações constantes de pequenas doses de hemácias Rh⁺. Isso traz alguns riscos para os doadores como: imunização contra antígenos eritrocitários não D e hepatites, além de se submeter a plasmaferese para retirada da imunoglobulina. (Baiochi *et al.*, 2004). No Brasil, todo soro anti-D é importado e só está disponível em apresentação para uso intramuscular de 250 e 330µg (Partogama SDF ®- Baxter) ou 300µg (Matergam ®-ZLB/Behring) (Baiochi *et al.*, 2004).

O acompanhamento pré-natal adequado, com exames de sangue regulares e monitoramento da presença de anticorpos na gestante, é fundamental para identificar riscos e garantir a aplicação da imunoglobulina quando necessário, para assegurar a saúde materno-fetal em gestações com risco de incompatibilidade sanguínea. Durante o pré-natal, realiza-se a tipagem sanguínea da gestante e o teste de Coombs indireto, que detecta a presença de anticorpos anti-eritrocitários circulantes no sangue materno (Visser *et al.*, 2021).

A partir dessa triagem, é possível classificar a gestação como de alto risco imunológico e estabelecer condutas específicas para o monitoramento do feto. Além disso, a dosagem seriada dos anticorpos maternos e a avaliação da vitalidade fetal por meio da ultrassonografia de Doppler da artéria cerebral média são fundamentais para o manejo adequado da DHRN (Runkel *et al.*, 2020). O uso sistemático da imunoglobulina anti-D reduziu drasticamente a incidência da doença em países com boa cobertura pré-natal. No entanto, a eficácia deste protocolo depende de uma triagem adequada, do acesso a exames laboratoriais e da administração oportuna da profilaxia (Visser *et al.*, 2021).

2.4.3 Epidemiologia

A incidência da DHRN diminuiu consideravelmente nas últimas décadas graças à profilaxia com imunoglobulina anti-D. Porém, ainda assim, casos continuam sendo registrados, especialmente em regiões com menor acesso aos serviços de saúde.

Anteriormente, a DHRN era conhecida por causar morte fetal em 1% de todas as gestações, mas, com a terapia imuno profilática anti-D, a incidência cai para 0,1% ou menos em países desenvolvidos. É importante salientar que cerca de 50% das gestantes que necessitam não recebem a profilaxia, principalmente em países de baixa renda. Com a profilaxia, a condição pode ser atualmente bem controlada com menos complicações se diagnosticada precocemente (Pegoraro *et al.*, 2020).

De acordo com o Data SUS, em 2023, a prevalência atual de casos da DHRN no Brasil ainda foi em torno de 1 a cada 1.000 gestantes, sendo mais comum em contextos onde não há acompanhamento pré-natal adequado ou falha na administração da profilaxia (Brasil, 2023).

2.4.4 Diagnóstico

A imunologia envolvida da DHRN exige uma abordagem laboratorial minuciosa, considerando a diversidade de aloanticorpos clinicamente significativos (Rodrigues *et al.*, 2024). O diagnóstico requer anamnese extensa, com tipagem sanguínea no início do pré-natal, pesquisa de anticorpos irregulares para detectar a presença de anticorpos anti-Rh no sangue materno. Também podem ser feitos exames fetais, como ultrassonografia com Doppler que avalia sinais de anemia fetal pela velocidade do sangue na artéria cerebral média. Além dos testes de fenotipagem eritrocitária e teste de coombs direto e indireto (Hall; Vadakekut; Avulakunta, 2025).

No contexto da DHRN, o teste de Coombs Direto é geralmente realizado no sangue do recém-nascido para confirmar a presença de anticorpos maternos fixados às hemácias fetais. Um resultado positivo indica que os anticorpos atravessam a placenta, sensibilizaram as hemácias fetais e podem estar provocando sua destruição, caracterizando um quadro de hemólise (Feitosa; Vizzoni, 2013).

A prova de Coombs Indireta consiste na identificação dos anticorpos circulantes anti-eritrocitários presentes no soro materno os quais podem atravessar a placenta e reagir com antígenos eritrocitários do feto. Esse exame é essencial no rastreamento pré-natal para detectar gestantes isoimunizadas, especialmente aquelas Rh- que podem ter desenvolvido anticorpos anti-D após exposição prévia a sangue Rh+ , seja por transfusão, aborto ou gravidez anterior (Abbas *et al.*, 2024).

Nesse teste, o soro materno é incubado com hemácias teste de tipagem conhecida. Caso existam anticorpos no soro, estes se ligarão às hemácias. Após a lavagem para remoção de anticorpos não ligados, adiciona-se o reagente de Coombs. A ocorrência de aglutinação indica que os anticorpos maternos são clinicamente significativos e possuem potencial para atravessar a placenta e afetar o feto (Minuk *et al.*, 2020). A titulação desses anticorpos ao longo da gestação permite monitorar a gravidade do caso e indicar intervenções, como a transfusão intrauterina (TIU) (Vizzoni; da Silva, 2015).

O diagnóstico da DHRN envolve um conjunto de exames laboratoriais e de imagem, tanto maternos quanto fetais. A identificação precoce da sensibilização

materna e o monitoramento contínuo do feto permitem intervenções terapêuticas precoces, como a TIU, aumentando significativamente as chances de um bom desfecho para o feto (Winter *et al.*, 2023).

2.5 TRANSFUSÃO INTRAUTERINA

2.5.1 Histórico

A TIU é uma das intervenções mais significativas no tratamento da DHRN. Com os avanços no diagnóstico e na terapia fetal, a TIU tornou-se o principal recurso terapêutico para corrigir a anemia fetal grave, que pode comprometer o transporte de oxigênio e levar a complicações como hidropsia fetal, onde ocorre o acúmulo de líquidos em cavidades fetais, e morte intrauterina (Babacan *et al.*, 2025).

A primeira TIU foi realizada em 1963 pelo médico britânico Sir William Liley, considerado o pioneiro da medicina fetal. Na época, a técnica consistia em infundir sangue diretamente na cavidade peritoneal do feto, com o objetivo de aliviar os efeitos da anemia grave causada pela eritroblastose. Com o passar do tempo, a transfusão direta na veia umbilical, através da cordocentese, por punção do cordão umbilical, tornou-se o método padrão, permitindo uma absorção mais eficiente das hemácias. Os avanços em ultrassonografia, permitiu a realização de transfusões intravasculares, diretamente na veia umbilical, melhorando a precisão e segurança (Pasman *et al.*, 2015).

2.5.2 Procedimento e Indicações

A TIU pode ser realizada por via intravascular ou intraperitoneal, sendo que esta última permite acesso indireto à circulação fetal através da absorção linfática, podendo ser útil em fetos com idades gestacionais mais precoces, mas com utilização limitada em fetos com hidropsia, pela diminuição da circulação linfática. Uma terceira via de abordagem é o acesso intracardíaco, mas que tem vindo a ser menos utilizado uma vez que está associado a maior mortalidade fetal (Rijo *et al.*, 2016).

Atualmente, a TIU é realizada por via intravascular, que permite a correção da anemia de forma mais rápida, principalmente em casos com hidropsia, e porque permite o acesso aos valores de hemoglobina fetal podendo calcular exatamente o volume de concentrado eritrocitário a transfundir. O procedimento ocorre através da cordocentese, por punção da veia umbilical, preferencialmente no topo placentário, mas o trajeto intra-hepático da veia umbilical pode ser alternativa em algumas circunstâncias (Rijo *et al.*, 2016).

Com o auxílio da ultrassonografia, permite a visualização da posição do feto e do cordão umbilical, além de guiar a agulha até o local correto. O procedimento é feito sob anestesia local na gestante, com a inserção de uma agulha fina guiada por imagem até o vaso umbilical, geralmente a veia umbilical, onde o sangue compatível é lentamente infundido.

Essa técnica normalmente é realizada entre 18 a 35 semanas de gestação, a depender da gravidade da anemia e condição do feto, porque em idades gestacionais mais precoces é tecnicamente difícil e depois das 35 semanas os riscos da técnica excedem os da prematuridade (Rijo *et al.*, 2016).

A TIU exige seleção rigorosa de hemácias compatíveis não apenas com ABO e Rh, mas também com outros sistemas para evitar reações adversas e garantir a eficácia do tratamento. O sangue doado deve ser um concentrado de hemácias Rh-, irradiado, filtrado, concentrado e fenotipado, além de livre de agentes infecciosos (Brasil, 2014).

O volume a ser transfundido é calculado com base na idade gestacional, peso fetal estimado e gravidade da anemia, e pode ser repetido a cada 7 ou 14 dias, a depender da severidade da anemia, até que o feto atinja uma idade gestacional segura para o parto. Após a transfusão, o feto é monitorado de perto para avaliar a resposta ao tratamento e a necessidade de procedimentos adicionais (Crowe *et al.*, 2023).

A TIU é indicada em casos confirmados de anemia fetal moderada a grave, decorrente da eritroblastose. Essa condição geralmente é identificada através da ultrassonografia com Doppler da artéria cerebral média, que detecta alterações no fluxo sanguíneo sugestivas de anemia, além da cordocentese, que fornece diagnóstico direto ao medir o hematócrito fetal (Peddi *et al.*, 2021).

Quando os valores de hemoglobina fetal estão significativamente abaixo do normal, a TIU é indicada para aumentar os níveis de glóbulos vermelhos fetais e restaurar a oxigenação tecidual, para assim prevenir de complicações graves, como insuficiência cardíaca fetal, hidropsia e óbito intrauterino (Zwiers *et al.*, 2017). A indicação também depende da titulação dos anticorpos maternos e da história obstétrica da gestante (Peddi *et al.*, 2021).

2.5.3 Riscos

Embora seja uma técnica altamente eficaz, a TIU não está isenta de riscos, tanto para a gestante quanto para o feto. Os principais riscos incluem ruptura prematura das membranas, vazamento de líquido amniótico, infecção intrauterina, amnionite, trabalho de parto prematuro, hemorragia fetal, bradicardia e até óbito fetal. Além disso, há o risco de sensibilização materna a outros antígenos eritrocitários (Prescott; Jackson, 2024).

A punção do cordão umbilical e a manipulação do líquido amniótico podem introduzir bactérias, levando a infecções no feto ou no útero, também pode desencadear contrações uterinas e levar ao trabalho de parto antes do tempo. Pode ocorrer sangramento no local da punção, em ambos, e em casos mais graves, hemorragia grave (Prescott; Jackson, 2024).

No entanto, quando realizada por equipes experientes e com acompanhamento adequado, os benefícios superam os riscos, pois a técnica permite prolongar a gestação até a viabilidade fetal, evitando partos prematuros extremos e suas consequências (Drozdowska-Szymczak *et al.*, 2024).

O sucesso da TIU é evidenciado em muitos centros especializados em que as taxas de sobrevivência fetal ultrapassam os 90% quando o procedimento é iniciado antes da hidropsia, em contraste com aproximadamente 70% de sobrevivência em fetos hidróticos, indicando claramente a importância de iniciar o procedimento antes do aparecimento da hidropsia (Parashar; Bajpayee; Anne, 2024).

2.5.4 Técnicas atualizadas

Outras abordagens terapêuticas incluem a exsanguineotransfusão após o nascimento, indicada para neonatos com icterícia intensa e anemia, além da fototerapia intensiva para reduzir os níveis de bilirrubina e prevenir a kernicterus. Esse procedimento é guiado por um teste direto de aglutinina do cordão umbilical. Os anticorpos maternos podem permanecer por 6 meses, exigindo monitoramento contínuo do neonato para kernicterus (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2025).

Além disso, há avanços no desenvolvimento de testes não invasivos, como o NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing), que analisa fragmentos de DNA fetal livre presentes no sangue da mãe a partir da 10^a semana de gestação, evitando procedimentos invasivos desnecessários. Também há progresso na produção de concentrados de hemácias com melhor compatibilidade imunológica (Alshehri; Jackson, 2021).

A genotipagem fetal não invasiva por DNA livre no sangue materno permite identificar o fator Rh fetal já no primeiro trimestre, evitando exames invasivos em muitos casos. Há também pesquisas em andamento sobre o uso de terapias celulares e imunológicas, como o bloqueio seletivo da resposta imune materna, visando alternativas à imunoglobulina anti-D (Ahmadi *et al.*, 2022).

Estudos também investigam o uso de terapias alternativas ou complementares, como imunoglobulina intravenosa (IGIV) e intervenções pré-concepcionais que visam preparar o corpo para a gestação, evitando a sensibilização materna e complicações futuras. A IGIV atua modulando o sistema imunológico, reduzindo a hemólise neonatal, a inflamação e a resposta autoimune (Wabnitz *et al.*, 2020). Todavia, mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia e segurança da IGIV em diferentes contextos, incluindo gestação e reprodução assistida.

A terapia imunomoduladora específica de anticorpos monoclonais, como o Nipocalimab, está surgindo agora como uma terapia potencialmente eficaz para DHRN grave, podendo diminuir a necessidade de TIU e melhorar o prognóstico neonatal (Moise *et al.*, 2024).

O Nipocalimab é um anticorpo monoclonal humano, aglicosilado, de alta afinidade que bloqueia seletivamente o FcRn para reduzir os níveis de imunoglobulina G (IgG) circulante, incluindo autoanticorpos e aloanticorpos. O FcRn

é um importante receptor transmembrana expresso pelo sinciciotrofoblasto e transporta IgG materna através da placenta. O uso de nipocalimab, bloqueando a transferência de IgG materna para o feto, mostrando potencial para prevenir ou tratar a DHRN, tem sido associado a um perfil de segurança aceitável, com efeitos adversos mínimos (Maisonneuve; Panchaud; Baud, 2024).

A DHRN, além de representar um risco significativo à vida fetal, é também uma condição de impacto emocional e psicológico relevante para a gestante e sua família. Portanto, sua prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado são cruciais para a redução da mortalidade e morbidade perinatal.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar criticamente as atualizações recentes na prática da transfusão intrauterina como forma de tratamento da doença hemolítica do recém-nascido, com base na literatura científica dos últimos cinco anos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento bibliográfico nas bases de dados: Google Acadêmico, PubMed, SciELO e Science Direct.
- Descrever os principais métodos e avanços tecnológicos da transfusão intrauterina em casos da doença hemolítica do recém-nascido nos últimos cinco anos.
- Analisar os riscos e complicações materno-fetais associados à transfusão intrauterina.
- Avaliar outras técnicas usadas no tratamento da doença hemolítica do recém-nascido.
- Identificar lacunas da literatura acerca desse tema.

4 METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica integrativa de literatura cujo objetivo foi analisar a transfusão intrauterina como forma de tratamento da doença hemolítica do recém-nascido, com foco principal na sua eficácia, segurança, implicações clínicas e em novas perspectivas de tratamento.

A pesquisa foi conduzida por meio de buscas eletrônicas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, SciELO e Science Direct. Os descritores utilizados em inglês foram: “Fetal Erythroblastosis” OR “Hemolytic Disease of the Newborn” AND “Intrauterine Blood Transfusion” AND “Treatment”.

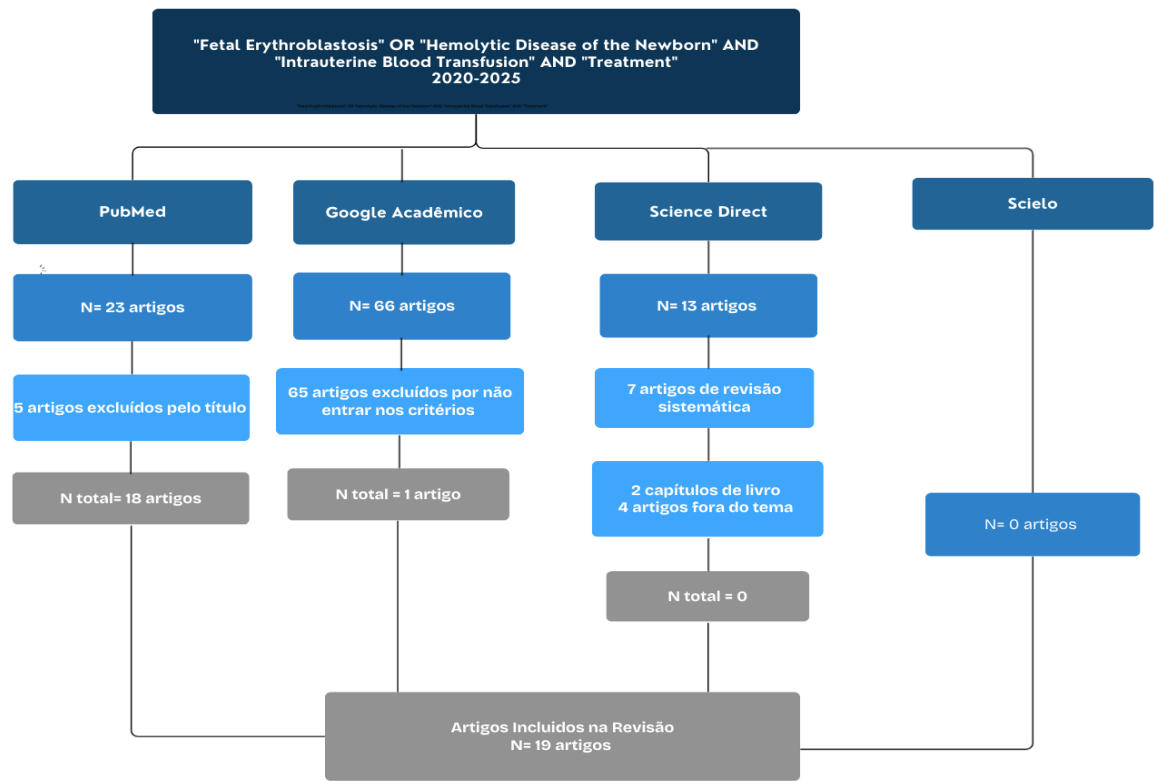
Os critérios de inclusão contemplaram artigos disponíveis na íntegra, artigos escritos em português ou inglês, publicados nos últimos cinco anos, entre 2020 e 2025 e artigos que abordam a Doença Hemolítica do Recém-Nascido e a Transfusão Intrauterina como forma de tratamento.

Os critérios de exclusão de artigos científicos foram: Artigos que não obedeceram os critérios mencionados acima; Monografias, dissertações, artigos de revisão sistemática, capítulos de livro e teses acadêmicas; Artigos que aparecerem repetidamente nas bases de dados citadas acima.

A análise dos dados selecionados seguiu uma abordagem crítica e qualitativa, categorizando os achados conforme sua relevância científica e aplicabilidade clínica. Os artigos foram organizados por autor, ano de publicação, título, objetivos e principais resultados, o que permitiu uma leitura analítica e comparativa entre os estudos. Inicialmente foram encontrados 102 artigos e ao final da filtragem, foram selecionados 19 artigos para a realização da revisão, conforme descrito no fluxograma da figura 3.

Para o cálculo da incidência de DHRN, foram utilizados os dados disponibilizados pelo DATASUS referentes ao ano de 2023. A incidência foi determinada pela razão entre o número total de casos de DHRN e o número total de gestações no ano, multiplicada por 1.000, resultando em uma taxa expressa em casos por mil gestações. O total de gestações em 2023 foi estimado pela soma dos nascidos vivos e dos óbitos fetais, totalizando 2.537.576 gestações.

Figura 3 — Fluxograma da metodologia empregada.



Fonte: autoria própria (2025).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca bibliográfica realizada identificou vinte e três artigos na base de dados PubMed e treze artigos na ScienceDirect, e sessenta e seis artigos no Google Acadêmico, totalizando cento e dois estudos. Após uma análise criteriosa, baseada na leitura integral dos textos e na relevância para os objetivos da pesquisa, foram selecionados dezenove artigos para compor o presente trabalho.

A Tabela 3 apresenta os estudos selecionados, destacando os títulos, os principais resultados observados e as conclusões dos respectivos autores, que fundamentam a discussão proposta neste estudo.

Quadro 3 - Resumo dos 19 artigos selecionados para a construção da análise revisional.

Autores	Objetivo	Resultados importantes	Conclusão
KWOK <i>et al.</i> , 2025	Descrever as características e os resultados materno-fetais de gestações afetadas pela aloimunização de hemácias.	-Aqueles que receberam a TIU apresentaram menor idade gestacional, peso e comprimento ao nascer, maiores taxas de internação em unidade neonatal e foram diagnosticados com maior frequência pós-natal com distúrbios do crescimento do sistema nervoso.	Destaca-se a necessidade não atendida de cuidados perinatais entre neonatos com DHRN, particularmente aqueles tratados com TIU. Mais pesquisas são necessárias para aprimorar o manejo de gestações com DHRN grave.
BABACAN <i>et al.</i> , 2025	Avaliar as características clínicas e laboratoriais pré e pós-natais de recém-nascidos submetidos a TIU devido à DHRN por anti-D.	-TIU uma vez em 55% dos casos, duas vezes em 15% e três ou mais vezes em 30%. -Hiperbilirrubinemia grave em 50% dos recém-nascidos, enquanto 50% apresentaram complicações relacionadas à anemia. Encefalopatia hipóxico-isquêmica e hemorragia intracraniana foram observadas em 55% e 45% dos casos, respectivamente.	Recém-nascidos com DHRN induzida por aloimunização anti-D que necessitam de TIU demandam cuidados neonatais intensivos para controlar anemia, hiperbilirrubinemia, encefalopatia hipóxico-isquêmica e hemorragia intracraniana.

DROZDOWSKA-SZYMCZAK <i>et al.</i> , 2024	Estudo de coorte retrospectivo de 274 neonatos com DHRN, identificando 46 que necessitaram de TIU devido à anemia fetal.	Recém-nascidos tratados com TIU eram mais propensos a apresentar anemia significativa, hiperbilirrubinemia e sobrecarga de ferro, indicada por uma alta concentração de ferritina.	A DHRN que requer TIU está associada a um maior número de complicações no período neonatal e requer mais frequentemente tratamento adicional em comparação à DHRN que não requer TIU.
VAN'T OEVER <i>et al.</i> , 2024	Gestantes com histórico de TIU em gestações prévias de têm maior probabilidade de precisar da TIU novamente e em idade gestacional mais precoce.	-Nas gestações subsequentes, a idade gestacional mediana no primeiro TIU foi 3 semanas mais precoce do que na gestação anterior.	Gestantes com histórico de TIU na gestação anterior têm alta probabilidade de precisar de TIU novamente, em média, 3 semanas antes.
LEE; LEONARD; MARKHAM, 2022	Examinar a resposta eritropoiética fetal e os efeitos eritropoiéticos neonatais após o tratamento.	-Para cada semana gestacional, a contagem de reticulócitos diminuiu em 8,6%. -No período neonatal, houve correlação significativa entre a hemoglobina ao nascimento e o número de transfusões bem como a contagem de reticulócitos ao nascimento e o número de transfusões	Evidência de que a resposta eritropoiética do feto continua afetando o recém-nascido, destaca a importância da TIU não apenas para estabilização in utero, mas também para o prognóstico neonatal.
O'RIORDAN <i>et al.</i> , 2022	Determinar a taxa diária de declínio da hemoglobina fetal após uma, duas e três transfusões. Também avalia a relação entre o nível de hemoglobina fetal e a medida	-90 transfusões no total; 70 % dos fetos precisaram de 2ª transfusão, 34 % de 3ª, e 15 % chegaram a ter uma 4ª transfusão. -A taxa média de declínio na	O conhecimento da taxa esperada de declínio da hemoglobina fetal após uma transfusão intrauterina auxilia na determinação do momento adequado para transfusões

	Doppler correspondente da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média fetal (VPS-ACM).	hemoglobina fetal após a primeira transfusão foi de 0,4 g/dl/dia (variação de 0,12 a 0,64 g/dl/dia)	subsequentes.
REE <i>et al.</i> , 2020	Quantificar o efeito de uma ou múltiplas TIU na eritropoiese fetal, avaliando a contagem de reticulócitos fetais.	- A contagem absoluta de reticulócitos fetais declina exponencialmente ao longo de transfusões intrauterinas consecutivas, com um declínio de 62% após 1 transfusão intrauterina. - Neonatos nascidos após mais de 2 TIU necessitaram menos frequentemente de exsanguineotransfusão em comparação com neonatos com 1-2 transfusões intrauterinas.	O tratamento com transfusões intrauterinas causa uma diminuição exponencial na contagem de reticulócitos fetais.
ŞAVKLI <i>et al.</i> , 2020	Avaliar os resultados maternos e neonatais de pacientes submetidos a TIU para anemia fetal devido à aloimunização de hemácias e determinar os fatores que afetaram os resultados.	- A taxa de sobrevivência após a transfusão foi de 80,95%. Complicações relacionadas ao procedimento foram encontradas em 12,7% dos casos. - A taxa de sobrevivência foi menor e a mortalidade perinatal foi maior em fetos com hidropsia fetal.	O procedimento pode ser usado no tratamento da anemia fetal em centros experientes. Após o aprimoramento da técnica, as taxas de complicações relacionadas ao procedimento diminuíram e as taxas de sobrevivência fetal aumentaram. Estudos futuros sobre o uso de diferentes técnicas de TIU ampliarão nossos achados.

VAN 'T OEVER <i>et al.</i> , 2025	Avaliar a taxa de declínio dos níveis de hemoglobina (Hb) e o intervalo entre as transfusões utilizando diferentes técnicas de TIU, incluindo transfusões intra-hepáticas com e sem transfusão intraperitoneal e transfusão transplacentária no local de inserção do cordão umbilical.	A redução dos níveis de Hb foi mais lenta com a transfusão intra-hepática intraperitoneal em comparação com outras técnicas de TIU e pareceu prolongar o intervalo entre os procedimentos de TIU.	As potenciais vantagens clínicas da técnica de transfusão intra-hepática + intraperitoneal precisam ser ponderadas individualmente em relação à maior complexidade e à duração prolongada do procedimento.
CORDELL <i>et al.</i> , 2025	Uso de terapias alternativas no manejo da DHRN	-Imunoglobulinas intravenosas (IGIV), administradas semanalmente a gestantes com alto risco de DHRN de início precoce, podem prevenir ou adiar o desenvolvimento de anemia fetal grave. -13 mulheres com alto risco de DHRN de início precoce grave foram tratadas com nipocalimab intravenoso semanal. 54% tiveram um nascimento vivo em ou após 32 semanas sem transfusão intrauterina, com uma idade gestacional mediana de 37 + 1 semanas. Não houve relatos de hidropsia.	Um tratamento para reduzir riscos da TIU, é a IGIV, ela pode atrasar o momento da primeira TIU para depois de 20-22 semanas. Mais ensaios bem delineados são necessários para confirmar isso. É importante mais estudos de terapias como IGIV ou anticorpos monoclonais, devido ao alto custo dos medicamentos, à intensidade do protocolo de tratamento (visitas hospitalares semanais) e ao potencial de efeitos adversos maternos do tratamento.
MOISE <i>et al.</i> , 2024	Avaliar o tratamento com nipocalimab intravenoso	-Nascimentos vivos com 32 semanas de gestação ou mais	O tratamento com nipocalimab atrasou ou

	administrado entre 14 e 35 semanas de gestação em participantes com gestações de alto risco para DHRN.	tarde sem transfusões intrauterinas ocorreram em 7 de 13 gestações. -Não ocorreu nenhum caso de hidropsia fetal.	preveniu anemia fetal ou transfusões intrauterinas, em comparação com o parâmetro histórico, em gestações de alto risco para DHRN grave de início precoce.
BAHKALI <i>et al.</i> , 2023	Avaliar dois relatos de casos e a resposta clínica à plasmaférese terapêutica e imunoglobulina intravenosa em gestações complicadas.	-Ambas as pacientes foram submetidas a três sessões de plasmaférese antes de 18 semanas, seguidas por infusão semanal de IGIV, que continuou até 23-27 semanas de gestação. -A primeira paciente foi submetida a TIU com 24 semanas e a segunda com 28 semanas, conforme indicado pelo Doppler MCA.	O uso de plasmaférese e IGIV na aloimunização durante a gravidez é uma estratégia de tratamento eficaz quando a anemia fetal precoce grave é antecipada antes de 20 semanas de gestação. Apesar de não haver alteração nos níveis de anticorpos antes e depois da plasmaférese, uma resposta clínica foi observada em ambos os fetos, e ambos tiveram excelentes resultados obstétricos.
DONEPUDI <i>et al.</i> , 2024	Comparar diferentes técnicas de TIU: Transfusão intravascular, intraperitoneal e intracardiaca.	-A transfusão intravascular é a técnica mais utilizada. -As técnicas não intravasculares são menos frequentes e geralmente aplicadas em casos mais graves, especialmente quando há hidropsia ou anemia mais	Nenhuma das técnicas afetou os desfechos. Este estudo pode sugerir que a experiência do médico pode ser o fator mais importante para os desfechos.

		intensa no momento da TIU.	
MOISE, 2023	Nova perspectiva sobre o uso de IGIV para retardar a necessidade de transfusão intrauterina.	Realizar TIUs muito cedo aumenta o risco de perda fetal, enquanto atrasar o procedimento para um estágio gestacional mais avançado melhora as chances de sucesso técnico e de sobrevida perinatal.	Uso de IGIV como tratamento imunomodulador pode ser promissor, ao permitir adiar a transfusão intrauterina para um momento com menor risco, potencialmente melhorando os desfechos. Ainda assim, trata-se de uma análise crítica, não de um estudo original com dados próprios.
VLACHODIMITROPOULOU <i>et al.</i> , 2023	Avaliar o efeito da administração materna de IGIV para aloimunização grave de hemácias nos desfechos fetais.	-19 mulheres receberam IGIV em 22 gestações, duas das quais nem sequer necessitaram de TIU -Em perdas anteriores com menos de 20 semanas, a IGIV permitiu o adiamento da primeira transfusão em gestações subsequentes para pelo menos 19,9 semanas.	A IGIV diminui a gravidade da doença hemolítica do feto e do recém-nascido e permite o adiamento da primeira TIU para uma gestação mais segura em casos de aloimunização precoce grave de hemácias, podendo até mesmo evitar completamente a necessidade de TIU.
MAISONNEUVE <i>et al.</i> , 2021	Avaliar a eficácia das IGIV para adiar a idade gestacional na primeira TIU para além de	Comparado à gestação anterior, a idade gestacional na primeira TIU foi adiada em	Esta postergação permite um desenvolvimento fetal mais avançado antes da

	20 semanas de gestação em comparação com a gestação anterior.	uma mediana de 22 dias no grupo IGIV e ocorreu em média 2 dias antes.	intervenção, o que pode reduzir riscos associados à prematuridade. A redução dos níveis de anticorpos sugere um potencial mecanismo terapêutico importante da IGIV, atuando na modulação imunológica materna.
RAASHID <i>et al.</i> , 2020	Determinar o resultado perinatal de gestações complicadas por aloimunização Rh, necessitando de transfusão de sangue intrauterino.	-305 TIU foram realizados em 127 fetos. A idade gestacional variou de 18 a 32 semanas no momento do encaminhamento. - A porção intra-hepática da veia umbilical foi a preferida para transfusão, mas em alguns casos de placenta anterior, a inserção do cordão umbilical foi abordada, com exceção de apenas dois casos em que a via intracardíaca foi empregada.	A TIU é um procedimento seguro, especialmente quando realizado por profissionais experientes, e ajuda a salvar os fetos em risco.
CRAWFORD; PARASURAMAN; HOWE, 2020	Descrever o manejo e os resultados perinatais de gestações afetadas por DHRN de início precoce tratadas com transfusões intraperitoneais fetais.	-Onze fetos foram submetidos a 45 transfusões intraperitoneais fetais. -91% nasceram após 33 semanas de gestação.	A transfusão intraperitoneal pode ser um tratamento seguro e eficaz para anemia fetal grave em gestações precoces, nas quais o acesso vascular é difícil.
PARES <i>et al.</i> , 2024	Descrever a experiência histórica de um único centro	-388 TIUs em 169 fetos de gestantes aloimunizadas.	As complicações mais comuns da TIU para

	de referência no Brasil com TIU para aloimunização Rh, avaliando as principais complicações e os desfechos perinatais desse procedimento.	- Óbito e hidropsia fetal foram significativamente associados no primeiro TIU . -Uma porcentagem maior de mortes neonatais foi observada no grupo com tempo de sangramento do cordão pós-transfusão > 120s. -As chances de morte neonatal foram 17,6 e 12,9 vezes maiores nos casos com hidropsia e bradicardia do que nos casos sem hidropsia e bradicardia, respectivamente.	aloimunização Rh foram sangramento do cordão pós-transfusão, bradicardia fetal, ruptura prematura das membranas ovulares e cesárea de emergência. A complicação da TIU mais associada à morte foi a bradicardia, e os resultados perinatais foram piores em fetos com hidropsia.
--	--	--	---

5.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acordo com dados obtidos via DATASUS (Brasil, 2023), no ano de 2023 foram notificados 2.610 casos de DHRN. Desses, 74 resultaram em óbito fetal, sendo 33 decorrentes de hidropsia fetal causada pela DHRN. Considerando o total de gestantes no período, a taxa de incidência dessa comorbidade foi de aproximadamente 1 caso para cada mil gestantes.

Esses números refletem uma redução significativa na ocorrência da DHRN na população brasileira, especialmente quando comparados aos dados de 2012, ano em que a taxa de incidência era de 5 casos por mil gestantes (Melo, 2016).

5.2 DESFECHOS NEONATAIS APÓS TRANSFUSÃO INTRAUTERINA

A revisão integrativa da literatura demonstrou que a TIU permanece como o tratamento de escolha para a anemia fetal causada pela DHRN, apesar de associada a riscos significativos materno-fetais e neonatais. Os estudos de Drozdowska-szymczak *et al.* (2024) e Babacan *et al.* (2025) relatam que os recém-nascidos submetidos à TIU apresentam piores desfechos neonatais quando comparados àqueles que não necessitam do procedimento, incluindo maior risco de anemia significativa, hiperbilirrubinemia, sobrecarga de ferro e necessidade de intervenções adicionais, como exsanguíneotransfusão e transfusões de reforço.

No estudo de Babacan *et al.* (2025) foram incluídos 20 recém-nascidos que receberam TIU entre 18 e 35 semanas de gestação, onde 50% dos casos apresentaram Hiperbilirrubinemia grave, enquanto 50% possuíam complicações relacionadas à anemia. Encefalopatia hipóxico-isquêmica e hemorragia intracraniana foram observadas em 55% e 45% dos casos, respectivamente. Transfusões de troca foram realizadas em 65% dos casos, uma única vez, e em 10% dos casos, em duas ocasiões. Todos os recém-nascidos receberam tratamento padrão para doença hemolítica, incluindo fototerapia intensiva.

Além disso, o estudo Kwok *et al.* (2025) reforçou que aqueles que receberam a TIU apresentaram menor idade gestacional, peso e comprimento ao nascer, maior tempo de internação e taxas aumentadas de complicações neurológicas, como encefalopatia hipóxico-isquêmica e hemorragia intracraniana.

Em uma análise retrospectiva realizada em um único centro de referência brasileira com mais de duas décadas de acompanhamento, Pares *et al.* (2024) observaram que as complicações mais comuns da TIU foram sangramento do cordão após transfusão, bradicardia fetal, ruptura prematura de membranas e necessidade de cesariana de emergência. A mortalidade foi significativamente maior em fetos com hidropsia e bradicardia, sendo que a presença dessas condições aumentou em até 92 vezes as chances de óbito neonatal. Esses dados reforçam que a gravidade da doença no momento da primeira transfusão é um dos principais determinantes prognósticos.

5.3 TÉCNICAS DE TRANSFUSÃO INTRAUTERINA

O estudo conduzido por Van't Oever *et al.* (2024) incluiu 321 gestantes com histórico de TIU em gestações anteriores, com o objetivo de avaliar a probabilidade de recorrência da necessidade de TIU. O procedimento foi necessário em 86% das gestações subsequentes. Observou-se que a idade gestacional para a primeira TIU foi, em média, três semanas mais precoce em comparação à gestação anterior. Esses achados indicam uma elevada probabilidade de recorrência da intervenção, com antecipação temporal significativa, o que pode aumentar o risco de complicações fetais e maternas.

O estudo de Raashid *et al.* (2020) mostrou que de 305 TIUs realizadas em 127 fetos, a porção intra-hepática da veia umbilical foi a preferida para transfusão, mas em alguns casos de placenta anterior, a inserção do cordão umbilical foi abordada, com exceção de apenas dois casos em que a via intracardíaca foi empregada. Nesse estudo, 71,6% dos fetos sobreviveram.

Quanto às técnicas transfusionais, o estudo comparativo de Van't Oever *et al.* (2025) avaliou a eficácia de diferentes técnicas de TIU em desacelerar a queda dos níveis de hemoglobina (Hb) e prolongar o intervalo entre transfusões. Nos resultados, a combinação de transfusão intra-hepática com intraperitoneal mostrou-se mais eficaz em desacelerar a queda dos níveis de hemoglobina e estender o intervalo entre as transfusões comparado às técnicas isoladas. Contudo, essa abordagem é mais demorada e exige maior complexidade técnica, sendo

importante pesar os benefícios clínicos contra tais desafios no cuidado individual de cada caso.

O artigo de Donepudi *et al.* (2024) também comparou as diferentes técnicas da TIU e declarou que a transfusão intravascular pelo cordão umbilical continua sendo o método mais amplamente utilizado e seguro em centros especializados. As técnicas não intravasculares são menos frequentes e geralmente aplicadas em casos mais graves, especialmente quando há hidropsia fetal ou anemia mais intensa no momento da TIU. No entanto, nenhuma das técnicas foi associada a desfechos neonatais adversos, sugerindo que a experiência do profissional provavelmente é o fator mais determinante nos resultados clínicos.

O estudo de Crawford, Parasuraman e Howe (2020) também analisou a utilização da transfusão intraperitoneal como alternativa terapêutica antes de 20 semanas de gestação. A decisão de iniciar o procedimento foi guiada pela avaliação da velocidade sistólica máxima da artéria cerebral média. Nenhum feto apresentava hidropsia na primeira transfusão, fator associado a melhores prognósticos.

As transfusões peritoneais foram iniciadas precocemente, a partir de 15 semanas de gestação, em fetos nos quais o acesso vascular se mostrou inviável ou de difícil execução. O método foi utilizado de forma sequencial até que fosse possível a transição para a transfusão intravascular, considerada o padrão-ouro. Essa estratégia mostrou-se relevante, uma vez que estudos anteriores reportaram taxas de perda perinatal de aproximadamente 24% em gestações submetidas à transfusão intravascular antes de 20 semanas.

Os achados do artigo sugerem que a transfusão intraperitoneal pode representar uma abordagem segura e eficaz para o manejo da anemia fetal grave, sobretudo em situações de difícil acesso vascular. Ao possibilitar o início do tratamento em fases críticas, o método contribui para prolongar a gestação e melhorar os desfechos perinatais.

Apesar dos resultados, o estudo ressalta a necessidade de maior investigação sobre a efetividade da transfusão intraperitoneal em comparação direta com a via intravascular, assim como a avaliação de complicações a longo prazo.

5.4 IMPACTO DA TIU NA ERITROPOIESE FETAL

Outro aspecto importante é o impacto da TIU sobre a eritropoiese fetal. A análise de Ree *et al.* (2020) demonstra uma queda progressiva e significativa na contagem de reticulócitos durante transfusões consecutivas, chegando a uma redução exponencial de até 62% após a primeira TIU. Essa supressão da eritropoiese fetal contribui para a anemia persistente no período neonatal, exigindo maior número de transfusões pós-natais. Em contrapartida, evidenciam que neonatos nascidos após mais de duas TIU necessitaram menos frequentemente de exsanguineotransfusão em comparação com aqueles que passaram por apenas duas transfusões. Mostrando que múltiplas TIUs reduzem a necessidade de exsanguineotransfusão após o nascimento, possivelmente por já terem estabilizado a hemoglobina intraútero.

O artigo de Lee; Leonard; Markham (2022) também examina a resposta eritropoiética fetal, apontando que para cada semana gestacional, a contagem de reticulócitos diminuiu em 8,6%. A taxa de sobrevida perinatal após a TIU depende da gravidade da anemia, da ocorrência de hidropsia fetal e da experiência do centro que realiza o procedimento.

O estudo conduzido por Şavkli *et al.* (2020) analisou 110 transfusões intrauterinas (TIU) realizadas em 42 fetos, reportando uma taxa de sobrevida pós-procedimento de 80,95%. Complicações relacionadas à técnica foram observadas em 12,7% dos casos. A análise revelou que a taxa de sobrevivência foi significativamente menor e a mortalidade perinatal mais elevada em fetos com hidropsia fetal. Entre as complicações associadas à TIU, destacam-se parto prematuro, infecção intrauterina, ruptura prematura de membranas e falência circulatória fetal. Tais eventos adversos foram mais frequentes em procedimentos realizados antes da 20ª semana de gestação, período em que o acesso vascular fetal é tecnicamente mais desafiador.

A pesquisa de O’Riordan *et al.* (2022) avaliou a taxa de declínio da hemoglobina fetal após TIU. Foram analisadas 90 transfusões, observando-se que 70% dos fetos necessitaram de uma segunda transfusão, 34% de uma terceira e 15% chegaram a receber até quatro procedimentos.

Os resultados mostraram que, após transfusões repetidas, a queda da hemoglobina fetal apresentou-se mais lenta, em média, expressa em g/dL/dia. Esse achado sugere que a necessidade de novas transfusões pode ser estimada com base na taxa de declínio observada em cada caso, possibilitando maior previsibilidade no manejo clínico e evitando intervenções desnecessárias ou em tempo inadequado.

5.5 AVANÇOS TERAPÊUTICOS

Nesse contexto, Cordell *et al.* (2025) relataram as principais complicações associadas à TIU que incluem infecção intrauterina, ruptura de membranas, parto prematuro iatrogênico, quando realizado após 24 semanas, e sofrimento fetal, talvez por sangramento do cordão umbilical levando à cesariana de emergência. Outras complicações incluem contrações e sangramento no local da punção materna.

A taxa geral de complicações relacionadas ao procedimento é de 3 a 5%. Esses riscos são mais altos em gestação abaixo de 22 semanas com anemia fetal de início precoce. As taxas de aborto espontâneo foram citadas como 8,5% em menos de 20 semanas e 0,9% em mais de 20 semanas. Na ausência de hidropsia, a sobrevivência após TIU é superior a 90%. As maiores taxas de perda fetal associadas a TIU precoces antes de 22 semanas são atribuídas à necessidade de transfusão intraperitoneal em vez de transfusão intravascular, pois a vasculatura fetal é muito pequena para acomodar a canulação em gestações precoces.

Portanto, para melhorar os resultados, é preferível adiar o momento da primeira TIU para o mais tarde possível na idade gestacional. Uma alternativa promissora são as imunoglobulinas intravenosas (IGIV), um método não invasivo em potencial para prevenir ou retardar o aparecimento de anemia grave. Trata-se de um hemoderivado administrado por via intravenosa semanalmente em mulheres consideradas de alto risco para DHRN de início precoce. Pode ser iniciada no final do primeiro trimestre até o nascimento ou até o desenvolvimento de anemia.

IGIV é um concentrado de imunoglobulinas derivado do plasma reunido de 1.000-10.000 doadores de sangue humano saudáveis. O produto IGIV é composto de imunoglobulinas muito semelhantes ao plasma humano normal: 90% é IgG, mas também inclui IgA, citocinas e receptores solúveis (Cordell *et al.*, 2025). Seus

mecanismos de ação são numerosos e envolvem a diluição dos anticorpos circulantes maternos e o bloqueio competitivo do FcRn placentário, reduzindo assim a transferência transplacentária materna de IgG patogênica (Zwiers *et al.*, 2018).

O FcRn é um importante receptor transmembrana expresso pelo sinciciotrofoblasto e transporta IgG materna através da placenta. Elas também estimulam os receptores Fc-gama inibitórios nos macrófagos para regular negativamente sua função. A IGIV é conhecida por bloquear os receptores de anticorpos localizados na superfície das hemácias. Elas também podem bloquear os receptores Fc das células fagocíticas, diminuindo a captação de células revestidas por autoanticorpos (Zwiers *et al.*, 2018). No geral, a IGIV retardou o desenvolvimento de anemia fetal em 15 dias em comparação à gravidez anterior. Por outro lado, as gestações que não receberam IGIV desenvolveram anemia fetal em média 9 dias antes em comparação à gravidez anterior (Cordell *et al.*, 2025).

Outra alternativa é a terapia imunomoduladora específica na forma de anticorpo monoclonal nipocalimab que está surgindo sendo potencialmente eficaz para DHRN grave (Choudhury *et al.*, 2022). Nipocalimab é um anticorpo monoclonal humano de alta afinidade que bloqueia seletivamente o FcRn para reduzir os níveis de IgG circulante (Choudhury *et al.*, 2022). No estudo UNITY, 13 mulheres com alto risco de DHRN de início precoce grave foram tratadas com nipocalimab intravenoso semanal. Destas, 7 (54%) tiveram um nascimento vivo em ou após 32 semanas sem transfusão intrauterina. Seis gestações necessitaram de um TIU com uma idade gestacional mediana no intervalo de 24 a 31 semanas. Houve uma morte intrauterina devido a complicações do IUT e não foi considerada relacionada ao nipocalimab (Moise *et al.*, 2024).

O medicamento foi geralmente bem tolerado, embora dois dos nascidos vivos tenham apresentado efeitos adversos graves possivelmente relacionados ao nipocalimab: hematoma subcoriônico e separação prematura da placenta. Esses dados fornecem o potencial para o nipocalimab se tornar o primeiro tratamento direcionado ao FcRn anti neonatal e terapia não cirúrgica para DHRN. O estudo UNITY se tornará um estudo de fase 3 para gestações em risco de DHRN (Moise *et al.*, 2024).

A pesquisa de Maisonneuve *et al.* (2021) também contribuiu avaliando a eficácia da IGIV para adiar a idade gestacional na primeira TIU para além de 20

semanas de gestação, em comparação com a gestação anterior. Nos resultados da pesquisa a idade gestacional na primeira transfusão foi adiada após 20 semanas de gestação em 90% das pacientes tratadas, comparado à gestação anterior, a idade gestacional foi adiada em uma mediana de 22 dias. O tratamento com IGIV foi associado a uma diminuição significativa da quantificação de anticorpos. Esta postergação permite um desenvolvimento fetal mais avançado antes da intervenção, o que pode reduzir riscos associados à prematuridade. A redução dos níveis de anticorpos sugere um potencial mecanismo terapêutico importante da IGIV, atuando na modulação imunológica materna.

O artigo de Vlachodimitropoulou *et al.* (2023) apresenta 19 mulheres que receberam IGIV em 22 gestações, duas das quais nem sequer necessitaram de TIU. IGIV foi associada a um aumento relativo de 36,5 g/L na hemoglobina fetal entre gestações tratadas e não tratadas e melhorou a sobrevida perinatal. Para perdas anteriores com menos de 20 semanas, permitiu o adiamento da primeira transfusão em gestações subsequentes para pelo menos 19,9 semanas. Esse estudo fortalece a tese que o tratamento com IGIV permite postergar a primeira transfusão, podendo até mesmo evitar completamente a necessidade de TIU, visando para uma gestação mais segura.

Em alguns casos, a associação de plasmaférese e IGIV permitiu evitar transfusões antes da 20ª semana, representando uma estratégia eficaz para gestações de alto risco, como demonstram os relatos de caso de Bahkali *et al.* (2023). Ambas as pacientes relatadas foram submetidas a três sessões de plasmaférese antes de 18 semanas, seguidas por infusão semanal de IGIV, que continuou até 23-27 semanas de gestação. A primeira paciente foi submetida a TIU com 24 semanas e a segunda com 28 semanas, conforme indicado pelo Doppler MCA. Apesar de não haver alteração nos níveis de anticorpos antes e depois da plasmaférese, uma resposta clínica foi observada e os fetos só obtiveram a TIU após 20 semanas de gestação.

Já a análise crítica de Moise *et al.* (2023) sobre o estudo de Vlachodimitropoulou *et al.* (2023) defende o uso de IGIV como tratamento imunomodulador promissor ao permitir adiar a transfusão intrauterina para um momento com menor risco, potencialmente melhorando os desfechos.

Em 2024, Moise *et al.* publicaram um estudo clínico sobre o uso do nipocalimab para inibir a IgG materna, prevenindo a transferência de anticorpos para o feto. Um anticorpo monoclonal que inibe o FcRn, bloqueando a transferência de IgG materna para o feto, mostrando potencial para prevenir ou tratar a DHRN. O grupo descreveu um ensaio clínico com 13 gestantes administrando o nipocalimab intravenoso entre 14 e 35 semanas de gestação.

Não ocorreu nenhum caso de hidropsia fetal, e 6 participantes não receberam nenhuma transfusão pré-natal ou neonatal. Seis fetos receberam uma transfusão intrauterina, desses, cinco fetos com 24 semanas de gestação ou mais tarde e um feto antes da perda fetal com 22 semanas e 5 dias de gestação. Nascimentos vivos ocorreram em 12 gestações e não foram observadas infecções maternas ou pediátricas incomuns. O tratamento com nipocalimab atrasou ou preveniu anemia fetal ou transfusões intrauterinas, em comparação com o parâmetro histórico, sem causar mais danos à saúde materno-fetal (Moise *et al.*, 2024).

6. CONCLUSÃO

Os resultados da literatura analisada demonstram que a TIU consolidou-se, ao longo das últimas décadas, como a principal intervenção terapêutica para o tratamento da DHRN. Os avanços técnicos e o acúmulo de experiência em centros de referência contribuíram para elevar as taxas de sobrevivência perinatal. Contudo, a TIU permanece associada a morbidade significativa, decorrente tanto da gravidade da doença de base quanto dos riscos inerentes ao procedimento.

Entre os principais desafios destacam-se a persistência da anemia no período neonatal, a supressão da eritropoiese fetal, as complicações imediatas, como bradicardia, hemorragia do cordão e ruptura prematura de membranas, e os piores prognósticos em casos de hidropsia fetal.

Nesse cenário, estratégias adjuvantes vêm ganhando destaque por sua capacidade de reduzir a necessidade ou postergar o início das transfusões. O uso da IGIV, a plasmaférese e, mais recentemente, terapias com anticorpos monoclonais, como o nipocalimab, têm demonstrado resultados promissores na modulação da resposta imune materna e no atraso da primeira TIU para idades gestacionais mais seguras. Esses avanços apontam para um futuro em que a abordagem seja cada vez mais personalizada, integrando terapias farmacológicas e imunológicas à prática transfusional.

Dessa forma, conclui-se que, embora a TIU continue sendo o método terapêutico padrão-ouro no manejo da DHRN grave e um procedimento seguro e eficaz quando realizado em centros especializados, sua aplicação exige rigoroso monitoramento materno-fetal, atenção às complicações potenciais e busca contínua por alternativas que minimizem os riscos associados. O fortalecimento de centros de referência, aliado à incorporação de terapias inovadoras, representa o caminho para otimizar os desfechos perinatais e reduzir a morbimortalidade ligada à doença.

7. REFERÊNCIAS

- ABAS, S. A. et al. Direct antiglobulin test in the differential diagnosis of ABO hemolytic disease of the newborn: an important tool with high negative predictive value. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, n. 4, p. 450–454, 2024.
- AHMADI, M. H. et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal RHD status using cell-free fetal DNA in maternal plasma. **Journal of reproduction & infertility**, v. 23, n. 2, p. 128–134, 2022.
- ALBERTI, M. E. M. et al. Análise de métodos de determinação de antígenos eritrocitários em um Laboratório de diagnóstico molecular. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 45, p. S627, 2023.
- ALSHEHRI, Abdulrahman Ali; JACKSON, Denise E. Non-invasive prenatal fetal blood group genotype and its application in the management of hemolytic disease of fetus and newborn: Systematic review and meta-analysis. **Transfusion medicine reviews**, v. 35, n. 2, p. 85–94, 2021.
- ALVES, S. T. et al. Manejo hemoterápico de paciente submetida a transfusão intrauterina – relato de caso. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 43, p. S398–S399, 2021.
- ATLAS EM HEMATOLOGIA. Eritroblastose fetal: entenda a patologia. Disponível em: <<https://atlasemhematologia.com.br/sem-categoria/eritroblastose-fetal-entenda-a-patologia/>>. Acesso em: 10 set. 2025.
- BABACAN, A. et al. Several features of newborns following intrauterine intravascular blood transfusion for fetal hemolytic disease caused by anti-D alloimmunization. **Transfusion**, v. 65, n. 5, p. 985–991, 2025.
- BAHKALI, Nedaa et al. Clinical response to therapeutic plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated by alloimmunization despite persistently high titers: Report of two cases. **Clinical case reports**, v. 11, n. 11, p. e8209, 2023.
- BAIOCHI, E. et al. Por que usamos imunoglobulina anti-D em excesso no abortamento precoce. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, n. 5, p. 363–367, 2004.
- BAIOCHI, E.; NARDOZZA, L. M. M. Aloimunização. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 31, n. 6, p. 311–319, 2009.
- BATISSOCO, A. C.; NOVARETTI, M. C. Z. Aspectos moleculares do Sistema Sangüíneo ABO. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 25, n. 1, p. 47–58, 2003.

BONIFÁCIO, S. L.; NOVARETTI, M. C. Z. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 104–111, 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n.º 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as boas práticas no ciclo do sangue. Brasília: ANVISA, 11 jun. 2014. (Série Resoluções – RDC, n.º 34). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0034_11_06_2014.pdf. Acesso em: 3 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. TABNET. Brasília, Ano 2023. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet>. Acesso em: 03 Set. 2025.

CHOUDHURY, Amit et al. Mode of nipocalimab action and pharmacology in cells and preclinical models. **Blood**, v. 140, n. Supplement 1, p. 8161–8162, 2022.

CORDELL, V. et al. The use of novel therapies in the management of haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN): Scientific impact paper no. 75: Scientific impact paper no. 75. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 132, n. 4, p. e53–e60, 2025.

CRAWFORD, Natalie E. H.; PARASURAMAN, Rajeswari; HOWE, David T. Intraperitoneal transfusion for severe, early-onset rhesus disease requiring treatment before 20 weeks of gestation: A consecutive case series. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 244, p. 5–7, 2020.

CROWE, E. P. et al. How do we perform intrauterine transfusions? **Transfusion**, v. 63, n. 12, p. 2214–2224, 2023.

DEAN, L. **Blood Groups and Red Cell Antigens** [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2005. Cap. 5, The ABO blood group.

DONEPUDI, Roopali et al. Fetal anemia: Determinants and perinatal outcomes according to the method of intrauterine blood transfusion. **Fetal diagnosis and therapy**, v. 51, n. 1, p. 76–84, 2024.

DROZDOWSKA-SZYMCHAK, A. et al. Management and treatment outcomes of hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) – A retrospective cohort study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 16, p. 4785, 2024.

FEITOSA, B. A. M.; VIZZONI, A. G. Significado clínico do teste de Coombs direto na rotina pré-transfusional. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 21, n. 11/12, p. 37–46, 2013.

GORDON BETTS, J. et al. **Blood Typing**. Disponível em: <<https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/18-6-blood-typing?.com>>. Acesso em: 15 ago. 2025.

HALL, V.; VADAKEKUT, E. S.; AVULAKUNTA, I. D. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

JACKSON, M. E.; BAKER, J. M. Hemolytic disease of the fetus and newborn: historical and current state. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 41, n. 1, p. 133–151, 2021.

JI, Y.; LUO, G.; FU, Y. Incidence of anti-D alloimmunization in D-negative individuals receiving D-positive red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. **Vox Sanguinis**, v. 117, n. 5, p. 633–640, 2022.

KWOK, Kelvin H. M. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnancies at-risk of hemolytic disease of the fetus and newborn in Sweden, Finland, and Denmark: a population-based register study. **AJOG global reports**, v. 5, n. 3, p. 100544, 2025.

LEE, Alan J.; LEONARD, Anthony; MARKHAM, Kara B. Fetal and neonatal reticulocyte count response to intrauterine transfusion for the treatment of red blood cell alloimmunization. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 44, n. 8, p. e1046–e1049, 2022.

LI, H. Y.; GUO, K. Blood group testing. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 827619, 2022.

LORDÊLO, I. et al. A importância da fenotipagem eritrocitária para prevenção da aloimunização. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 44, p. S483–S484, 2022.

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**, v. 50, n. 7, p. 102119, 2021.

MAISONNEUVE, E.; PANCHAUD, A.; BAUD, D. Inhibiting IgG in hemolytic disease of the fetus. **The New England journal of medicine**, v. 391, n. 6, p. 563–567, 2024.

MARTINS, M. L. et al. Uso da genotipagem de grupos sanguíneos na elucidação de casos inconclusivos na fenotipagem eritrocitária de pacientes atendidos na Fundação

Hemominas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 4, p. 252–259, 2009.

MELO, H. Eritroblastose fetal: diagnóstico e aspectos imunológicos. **Altus Ciência**, v. 4, n. 29, p. 42, 2016.

MINUK, L.; CLARKE, G.; LIEBERMAN, L. Approach to red blood cell antibody testing during pregnancy answers to commonly asked questions. **Canadian Family Physician**, v. 66, n. 7, p. 491–498, 2020.

MOHD NOOR, N. H.; SITI ASMAA, M. J. Karl Landsteiner (1868-1943): a versatile blood scientist. **Cureus**, v. 16, n. 9, p. e68903, 2024.

MOISE, Kenneth J., Jr. et al. Immunomodulation for early-onset haemolytic disease of the fetus/newborn: Can we delay the need for intrauterine transfusions? **British journal of haematology**, v. 200, n. 1, p. 11–12, 2023.

MOISE, K. J., Jr et al. Nipocalimab in early-onset severe hemolytic disease of the fetus and newborn. **The New England journal of medicine**, v. 391, n. 6, p. 526–537, 2024.

MYLE, A. K.; AL-KHATTABI, G. H. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects. **Pediatric Health, Medicine and Therapeutics**, v. 12, p. 491–498, 2021.

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**, v. 271, p. 93–96, 2022.

PARASHAR, Rashmi; BAJPAYEE, Archana; ANNE, Puneeth Babu. Intrauterine transfusion in hydropic fetuses: An outcome analysis. **Asian journal of transfusion science**, v. 18, n. 1, p. 151–154, 2024.

PARES, David Baptista da Silva et al. Intrauterine transfusion for Rhesus alloimmunization: A historical retrospective cohort from A single reference center in Brazil. **Journal of clinical medicine**, v. 13, n. 5, p. 1362, 2024.

PASMAN, S. A. et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. **Facts, Views & Vision in ObGyn**, v. 7, n. 2, p. 129–136, 2015.

PEDDI, Nikhil Chowdary et al. A review of cordocentesis: Percutaneous umbilical cord blood sampling. **Cureus**, v. 13, n. 7, p. e16423, 2021.

PEGORARO, V. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. **PLoS One**, v. 15, n. 7, p. e0235807, 2020.

PEREIRA, P. C. M. Isoimunização Rh materna. Profilaxia, diagnóstico e tratamento: aspectos atuais. Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

PRESCOTT, B.; JACKSON, D. E. Effective management of foetal anaemia in Rh(D) alloimmunised pregnant women with intrauterine transfusion: a systematic review. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 46, n. 3, p. 289–299, 2024.

QURASHY, N.; SAPATNEKAR, S. Advances in blood typing. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 77, p. 221–269, 2016.

RAHFELD, P.; WITHERS, S. G. Toward universal donor blood: Enzymatic conversion of A and B to O type. **The journal of biological chemistry**, v. 295, n. 2, p. 325–334, 2020.

RAASHID, Yasmin et al. Intrauterine fetal blood transfusion (IUBT) for Rh incompatibility - 12 years' experience from Pakistan. **Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP**, v. 30, n. 11, p. 1193–1196, 2020.

REE, Isabelle M. C. et al. Suppression of compensatory erythropoiesis in hemolytic disease of the fetus and newborn due to intrauterine transfusions. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 223, n. 1, p. 119.e1-119.e10, 2020.

REGO, S. et al. Cell-free DNA analysis for the determination of fetal red blood cell antigen genotype in individuals with alloimmunized pregnancies. **Obstetrics and Gynecology**, v. 144, n. 4, p. 436–443, 2024.

RIJO, C. et al. Transfusão intra-uterina para o tratamento de anemia fetal grave: experiência de 14 anos de um centro de diagnóstico pré-natal em Portugal. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 10, n. 2, p. 102–109, 2016.

RODRIGUES, M. M. DE O. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn – a perspective of immunohematology. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 46, Suppl. 5, p. S246–S257, 2024.

ROJAS, M. R. et al. Frequency of antigens in Rh and Kell blood system in blood donors. **Revista Cubana de Hematologia, Imunologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 160–171, 2015.

ROSENKRANS, D.; ZUBAIR, M.; DOYAL, A. Rh blood group system. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Atualizado em: 2 ago. 2023.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. The use of novel therapies in the management of haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN): Scientific Impact Paper No. 75. *BJOG*, v. 132, n. 4, p. e109–e117, 2025.

RUNKEL, B. et al. Targeted antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women: a systematic review. ***BMC Pregnancy and Childbirth***, v. 20, n. 1, p. 83, 2020.

ŞAVKLI, Ayşe Özge et al. Perinatal outcomes of intrauterine transfusion for foetal anaemia due to red blood cell alloimmunisation. ***Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology***, v. 40, n. 5, p. 649–653, 2020.

SILVA FILHO, P. S. DA P. et al. Doença hemolítica do recém-nascido (N): do diagnóstico ao tratamento. ***Research, Society and Development***, v. 11, n. 4, p. e25911427377, 2022.

STENDAHL, K.; TORMEY, C. A.; BAINE, I. L. Methods of RBC alloimmunization to ABO and non-ABO antigens, and test methodologies. ***Immunologic Concepts in Transfusion Medicine***, p. 15–33, 2020.

TURNER, R. M. et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. ***PLoS One***, v. 7, n. 2, p. e30711, 2012.

VAN 'T OEVER, R. M. et al. Comparison of intrauterine transfusion techniques in hemolytic disease of the fetus and newborn. ***Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology***, v. 65, n. 5, p. 589–596, 2025.

VAN'T OEVER, Renske M. et al. Severity of haemolytic disease of the fetus and newborn in patients with a history of intrauterine transfusions in a previous pregnancy: A nationwide retrospective cohort study. ***BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology***, v. 131, n. 6, p. 769–776, 2024.

VISSER, G. H. A. et al. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: a call to action. ***International Journal of Gynecology and Obstetrics***, v. 152, n. 2, p. 144–147, 2021.

VIZZONI, A. G.; DA SILVA, F. R. M. Teste da antiglobulina humana: uma revisão de literatura. ***Revista Eletrônica de Farmácia***, v. 12, n. 3, p. 5, 2015.

VLACHODIMITROPOULOU, Evangelia et al. Intravenous immunoglobulin in the management of severe early onset red blood cell alloimmunization. **British journal of haematology**, v. 200, n. 1, p. 100–106, 2023.

WABNITZ, H.; KHAN, R.; LAZARUS, A. H. The use of IVIG in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia- Principles and mechanisms. **Transfusion and apheresis Science**, v. 59, n. 1, p. 102710, 2020.

WINTER, D. P. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 23, n. 1, p. 12, 2023.

ZWIERS, C. et al. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome. **Expert review of hematology**, v. 10, n. 4, p. 337–344, 2017.

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**, v. 219, n. 3, p. 291.e1-291.e9, 2018.