

ARTIGO ESPECIAL

Recomendações para o manejo laboratorial e imuno-hematológico de gestantes aloimunizadas e seus conceitos acometidos pela doença hemolítica perinatal

CC (S) ALESSANDRA PULIER DA SILVA *1

CC (S) MIGUEL FONTES DOMINGUES *2

ADAUTO DUTRA MORAES BARBOSA *3

GLÁUCIA MACEDO DE LIMA *4

Resumo

A doença hemolítica perinatal é uma patologia que se inicia intraútero, podendo se estender ao período neonatal, e é desencadeada pela ação hemolítica de anticorpos maternos sobre antígenos eritrocitários fetais. Exames imuno-hematológicos, laboratoriais e moleculares realizados em épocas oportunas durante o pré-natal representam ferramentas essenciais para a identificação precoce de gestações aloimunizadas, possibilitando o monitoramento da evolução da anemia fetal e colaborando com a adoção de terapêutica adequada para melhorar o prognóstico do recém-nascido. O presente artigo propõe recomendações protocolares à assistência perinatal de gestantes aloimunizadas e seus conceitos acometidos pela doença hemolítica perinatal.

Palavras-chave: Isoanticorpos; Anemia Hemolítica; Eritroblastose Fetal; Imunoglobulina.

Abstract

Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) is a pathology that starts in utero and may extend to the neonatal period, triggered by the hemolytic action of maternal antibodies on fetal erythrocyte antigens. Immunohematological, laboratory and molecular tests performed at opportune times during prenatal care are essential tools in the early identification of alloimmunized pregnancies, enabling the evolution of fetal anemia to be monitored and supporting the adequate therapy to improve the newborn's prognosis.

The article proposes protocol recommendations for perinatal care of alloimmunized pregnant women and their newborns affected by perinatal hemolytic disease.

Keywords: Isoantibodies; Anemia, Hemolytic; Erythroblastosis Fetal; Immunoglobulin.

Submetido em: 19/1/2023

Aprovado em: 13/2/2023

*1 Farmacêutica bioquímica especialista em Imuno-hematologia e Hematologia, mestre em Saúde Materno-Infantil pela Universidade Federal Fluminense, assistente do Serviço de Hemoterapia do Hospital Naval Marcílio Dias. Telefone: (21)998644599. E-mail: alessandra.pulier@marinha.mil.br

*2 Farmacêutico bioquímico especialista em Citologia Clínica e Ciências do Laboratório Clínico, mestre em Farmacologia Bioquímica e Molecular pela Universidade Federal de Minas Gerais, assistente do Serviço de Hemoterapia do Hospital Naval Marcílio Dias.

*3 Médico com pós-doutorado em Pediatria (Neonatologia) pela University of Miami (EUA), especialista em Pediatria com área de atuação em Neonatologia SBP/AMB, professor titular de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

*4 Médica, doutora na área de Saúde da Criança e do Adolescente pelo Programa de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, docente da Escola de Medicina Souza Marques (FTESM RJ), coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Souza Marques (FTESM RJ), docente colaborador no Mestrado Materno Infantil da Universidade Federal Fluminense.

INTRODUÇÃO

Na Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), anticorpos maternos imunes ou naturais, ambos da classe IgG, dirigidos contra antígenos eritrocitários herdados do pai e presentes nas hemácias do feto, atravessam a barreira placentária e promovem hemólise prematura dos eritrócitos e/ou supressão da eritropoiese, ocasionando anemia fetal e eventualmente a morte.¹⁻³ Este processo patológico, que se inicia intraútero, pode se estender ao período neonatal, justificando a nomenclatura dada a essa patologia.⁴

A DHPN pode ser desencadeada por mecanismos imunológicos distintos, como incompatibilidade ABO (entre os anticorpos naturais maternos e os antígenos do Sistema ABO do feto) e aloimunização materna contra antígenos eritrocitários pertencentes aos principais sistemas de grupos sanguíneos (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Diego, P, Lutheran e Xg) do feto.⁵⁻⁷ Além disso, o desenvolvimento da doença depende de fatores tais como: especificidade, concentração e subclasse IgG do(s) anticorpo(s) materno(s) e grau de expressão do antígeno na membrana eritrocitária fetal/neonatal.^{8,9}

As manifestações clínicas da DHPN vão desde icterícia (devido a hiperbilirrubinemia), com presença de anemia leve, palidez e graus brandos de hepatoesplenomegalia⁶, até hidropsia fetal e encefalopatia em recém-nascidos, devido ao efeito prejudicial da hiperbilirrubinemia crônica no cérebro.^{3,10}

A presente publicação visa contribuir para o aprendizado e disseminação do conhecimento entre os profissionais de saúde da área materno-infantil em relação ao manejo de gestantes aloimunizadas e seus conceitos acometidos pela DHPN.

Recomendações para o manejo pré-natal

O diagnóstico precoce de gestações aloimunizadas é extremamente importante, posto que, se não tratada, a DHPN pode causar mortalidade e morbidade com risco substancial de sequelas a longo prazo.¹¹ Dessa forma, a detecção, identificação e acompanhamento do título das diversas especificidades de anticorpos eritrocitários maternos capazes de ocasionar a doença pode garantir um gerenciamento oportuno e evitar, de forma significativa, a morbimortalidade dos conceitos em risco.^{12,13}

A rotina de triagem pré-natal regular de anticorpos eritrocitários de todas as mulheres grávidas, independentemente do fenótipo RhD, embora não seja justificada sob uma perspectiva clínica de custo-benefício, representa a única maneira de detectar fetos com risco de DHPN grave devido a sensibilização materna. Além disso, pode ser útil na garantia da disponibilidade de sangue negativo para o antígeno em questão, nos casos de necessidade de transfusão materna, fetal ou neonatal, especialmente quando se trata de aloanticorpos contra antígenos de alta frequência na população.¹⁴

Uma opção sugerida, na tentativa de aumentar o rastreamento de gestantes aloimunizadas sem aumento substancial dos custos em relação aos protocolos adotados nos países desenvolvidos, que incluem todas as gestantes, seria a realização da triagem de mulheres com histórico de aloimunização; transfusão ou aborto; múltiparas; submetidas a cirurgias de grande porte ou portadoras de doença hematológica; além das mulheres RhD negativo já rastreadas.

Cabe ressaltar que, independentemente da classificação RhD,

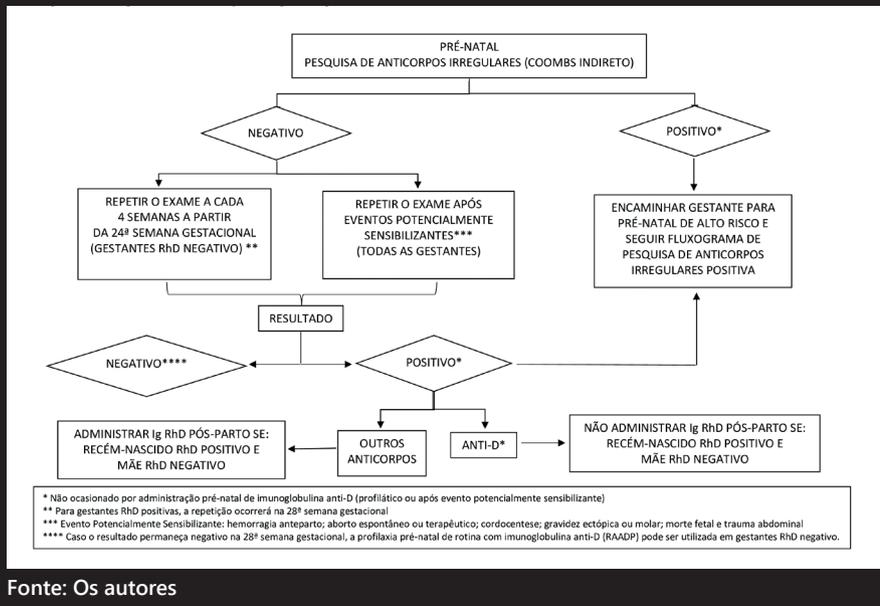
mulheres expostas a eventos potencialmente sensibilizantes, tais como: hemorragia anteparto, deslocamento prematuro de placenta, cordocentese, aborto espontâneo ou induzido, gravidez ectópica ou molar, morte fetal; trauma abdominal e versão cefálica externa – podem precisar de testes adicionais de triagem de anticorpos durante o segundo e terceiro trimestres gestacionais.^{15,16}

No Brasil, a periodicidade de repetição da pesquisa de anticorpos irregulares (Coombs indireto) em gestantes RhD negativo com parceiro RhD positivo ou desconhecido é recomendada pelo Ministério da Saúde¹⁶ nos seguintes moldes: quando o resultado inicial for negativo, deve ocorrer a cada 4 semanas, a partir da 24ª semana gestacional; quando o resultado for positivo, preconiza-se referir a gestante ao pré-natal de alto risco.

Tais recomendações visam garantir a detecção de aloanticorpos não observados no exame realizado no primeiro trimestre ou consulta, devido ao baixo título inicial ou aos casos de soroconversão, uma vez que, à medida que a gravidez avança, aumenta a possibilidade de hemorragia feto-materna.¹⁷

A utilização de imunoglobulina Rh (RhIG) como medida profilática contra o desenvolvimento da DHPN visa reduzir o risco de aloimunização materna para o antígeno D, e pode ser dada durante o pré-natal, na 28ª semana gestacional; também deve ser administrada em até 72h após eventos potencialmente sensibilizantes e após o parto de mulheres RhD negativo com pesquisa de anticorpos irregulares (Coombs indireto) negativa para o anticorpo anti-D e recém-nascido RhD positivo.^{11,18-20} A figura 1 organiza as informações apresentadas sob forma de fluxograma.

Figura 1 – Fluxograma laboratorial para triagem de gestações aloimunizadas



Após a detecção de aloanticorpo(s) na amostra sanguínea materna, deve-se proceder à identificação de sua(s) especificidade(s) e à determinação de sua(s) titulação(ões).^{6,9} Cerca de 98% dos casos de aloimunização materna ocorrem devido ao antígeno D do Sistema Rh e 2% a outros antígenos, tais como K, E ou c;²¹ embora não haja consenso a respeito do título crítico para cada um dos aloanticorpos envolvidos na DHPN,²² o Ministério da Saúde adota valores ≥ 16 para anti-D e qualquer título para outros anticorpos, especialmente anti-K.²¹

Apesar do título do anticorpo isoladamente não ser capaz de prever a gravidade da DHPN, sugere o encaminhamento da gestante para cuidados especializados com necessidade de monitoramento da doença por meios não sorológicos.^{9,19,22}

Exames moleculares não invasivos, baseados na detecção do DNA fetal livre no plasma materno, são capazes de determinar a presença ou ausência do antígeno fetal correspondente a partir do rastreamento dos

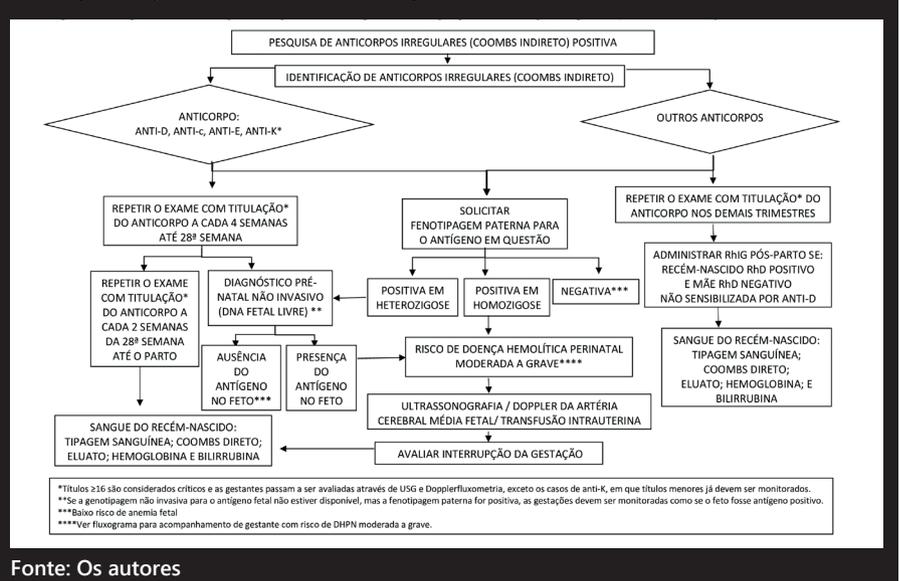
respectivos genes que codificam sua produção.^{9,23} Além disso, a avaliação da zigosidade ou mesmo a realização de fenotipagem paterna para o antígeno em questão podem preceder ou acompanhar os exames moleculares não invasivos maternos, objetivando determinar se o feto tem 50% ou 100% de chance de apresentar o

antígeno implicado.^{8,22} A figura 2 organiza as informações apresentadas sob forma de fluxograma.

Ultrassonografia e doppler- fluxometria da artéria cerebral média fetal (VSP-ACM) também são exemplos de exames não invasivos de escolha para o monitoramento dos casos de gestações com risco de DHPN moderada a grave,^{9,24} além de serem indicados para acompanhamento dos casos de gestações prévias acometidas pela DHPN, a partir da 18ª semana gestacional.^{25,26} Resultados perinatais adversos relacionados ao doppler com velocidade sistólica de pico da artéria cerebral média $\geq 1,5\text{MoM}$ para a idade gestacional correspondente e/ou ultrassonografia com presença de hidropsia fetal pressupõem avaliação por meio de procedimentos invasivos.²⁴ (justificar o parágrafo)

A cordocentese é o exame invasivo considerado “padrão ouro” na investigação fetal.²⁶ Após sua realização, a amostra de sangue fetal pode ser testada quanto a hemoglobina, hematócrito, bilirrubina, Coombs direto

Figura 2 – Fluxograma laboratorial para acompanhamento de gestantes com pesquisa de anticorpos irregulares (Coombs indireto) positiva



e fenotipagem de antígenos eritrocitários.^{8,9} Quando, após a cordocentese, é diagnosticado risco significativo de anemia (nível de hemoglobina inferior a 10g/dl ou 2 desvios-padrão abaixo da média do hematócrito para a idade gestacional), o feto deverá receber transfusão intrauterina para prevenir ou tratar a hidropisia fetal.²⁶ Essa técnica invasiva, normalmente realizada até a 35ª semana gestacional, requer conhecimento especializado e tem um risco de 1% a 3% de eventos adversos fetais.²² A antecipação da indução do trabalho de parto entre 37 e 38 semanas de gestação pode ser necessária, dependendo do grau de anemia fetal.^{22,27} A figura 3 organiza as informações apresentadas sob forma de fluxograma.

Recomendações para o manejo pós-parto

O processo de destruição das hemácias fetais iniciado intraútero persiste por dias ou semanas após o parto, uma vez que os anticorpos maternos continuam na circulação do recém-nascido. Conseqüentemente, a destruição das hemácias neonatais pode ocasionar, além de anemia, o acúmulo de bilirrubina, em decorrência da imaturidade do fígado do neonato em conjugar e eliminar adequadamente esse metabólito.^{6,11,28}

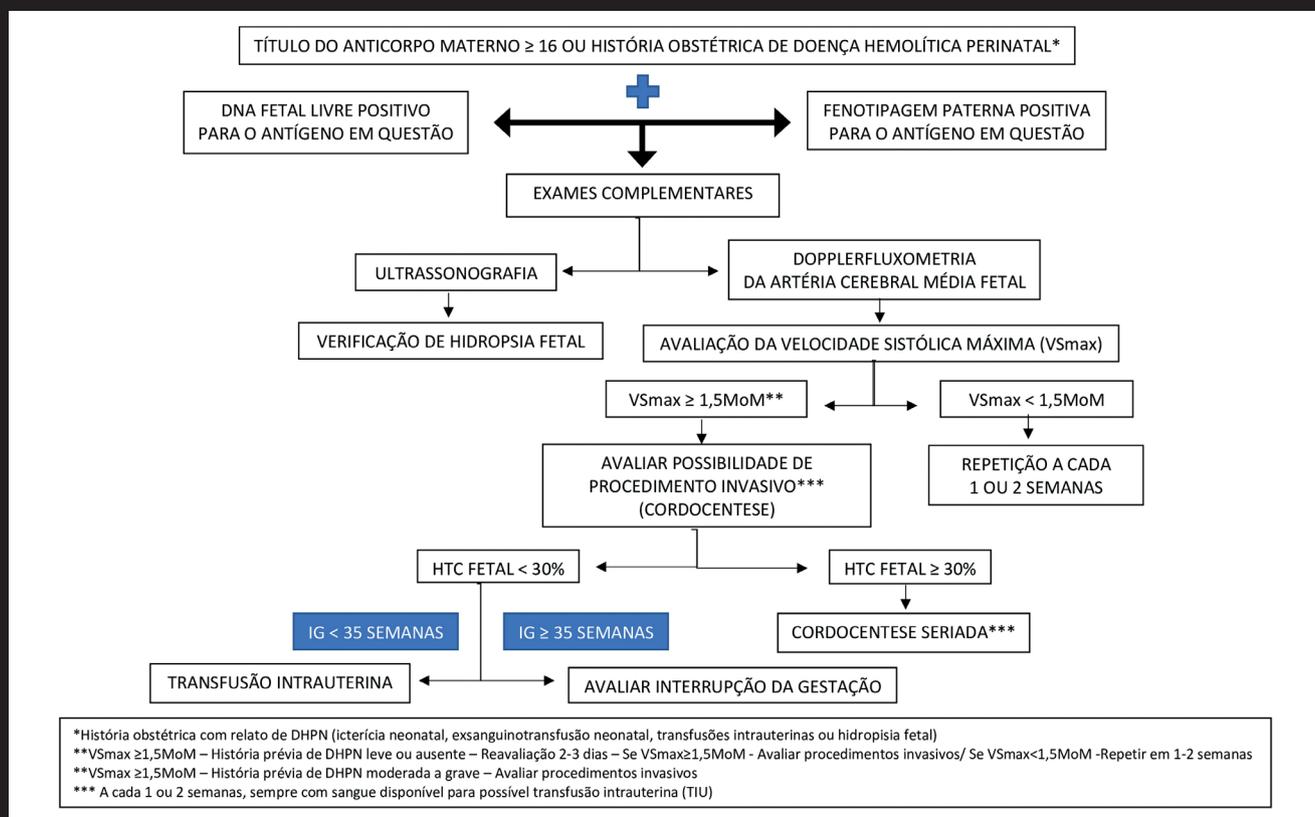
Nos casos de hemólise moderada a grave, a bilirrubina não conjugada ou indireta pode atingir níveis tóxicos, atravessando a barreira hematoencefálica e se depositando nos gânglios da base e núcleos do tronco encefálico do

neonato, levando a uma encefalopatia irreversível, cuja lesão anatomopatológica é denominada kernicterus.^{11,29,30}

Exames imuno-hematológicos de rotina (tipagem sanguínea ABO/RhD e teste de antiglobulina direto – TAD ou Coombs direto) devem ser realizados nas amostras sanguíneas de recém-nascidos para detecção de DHPN. Quando o resultado do TAD for positivo, preconiza-se realizar o teste de eluição para a identificação do anticorpo, bem como a tipagem sanguínea ABO/RhD e pesquisa/identificação de anticorpos irregulares (Coombs indireto) na amostra pós-parto materna.⁶

A análise isolada do resultado de Coombs direto positivo nem sempre indica redução da sobrevida

Figura 3 – Fluxograma para acompanhamento de gestantes com risco de DHPN moderada a grave



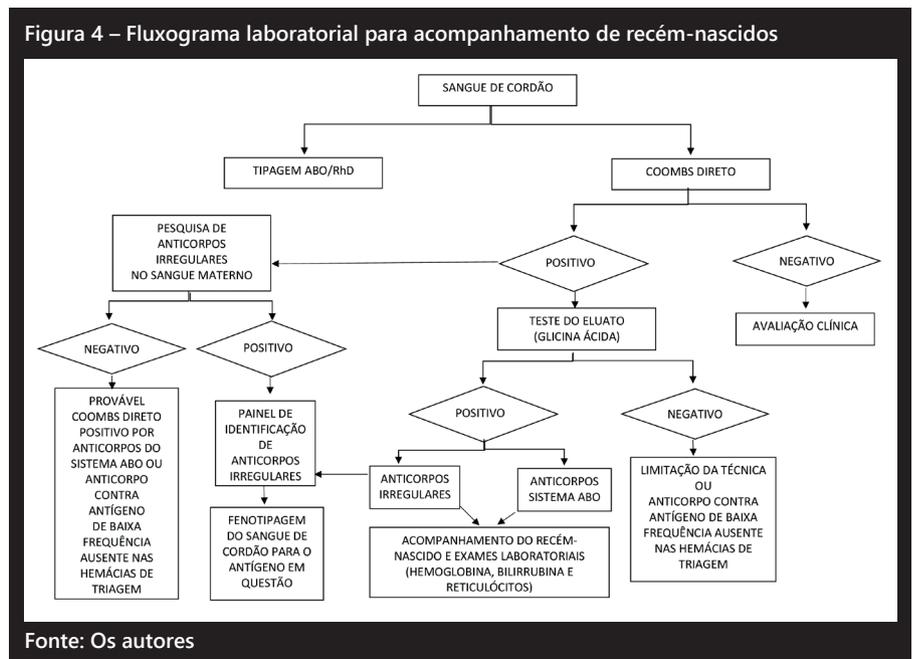
Fonte: Os autores

dos eritrócitos.^{6,31} Em contrapartida, em algumas situações (baixo título de anticorpos, fraca interação antígeno-anticorpo ou hemólise intravascular), um resultado negativo do teste de Coombs direto não exclui a sensibilização dos eritrócitos neonatais.³² Portanto, exames complementares clínicos, laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, bilirrubinas totais e frações, lactado desidrogenase e reticulócitos) e imuno-hematológicos (eluato da amostra do recém-nascido TAD negativo de mães aloimunizadas) são essenciais para a detecção precoce de anemia e hiperbilirrubinemia, auxiliando na conclusão do diagnóstico de DHPN e garantindo a implementação do tratamento adequado, com o intuito de evitar possíveis complicações.^{28,33} A figura 4 expõe os exames imuno-hematológicos realizados nas amostras pós-parto de mães e seus respectivos recém-nascidos para avaliação de DHPN.

O manejo pós-natal da doença hemolítica perinatal é centrado principalmente no tratamento da hiperbilirrubinemia com fototerapia e/ou exsanguineotransusão para prevenir o kernicterus³⁴ e, embora controversas, as indicações de transfusão de concentrados de hemácias nos recém-nascidos afetados por anemia hemolítica ou hiporregenerativa também representam uma excelente ferramenta de tratamento neonatal.^{30,35}

Medidas profiláticas

A aloimunização materna é a principal causa imunológica de anemia fetal. Portanto, a prevenção da imunização em gestantes por meio da utilização de imunoglobulina Rh (RhIG) é uma medida extremamente importante para evitar o desenvolvimento da DHPN, uma vez que o tratamento



dessa patologia não é simples nem financeiramente viável, principalmente em países em desenvolvimento.³⁶

Embora não sejam considerados mundialmente obrigatórios, os testes qualitativos e quantitativos destinados à avaliação de hemorragias feto-maternas em mulheres RhD negativo também são valiosos para a indicação de administração de doses adicionais de RhIG, visando impedir a sensibilização materna ao antígeno RhD.^{18,37}

Outra medida profilática relevante diz respeito à utilização de meios que visem evitar a sensibilização de mulheres em idade fértil, como, por exemplo, a transfusão fenótipo compatível para os antígenos mais imunogênicos dos sistemas Rh e Kell.²³

Aconselhamento gestacional e abordagem multidisciplinar

Em relação às mulheres aloimunizadas, a orientação e o aconselhamento em relação ao risco de desenvolvimento de DHPN e agravamento da patologia em gestações

futuras são fundamentais. Além disso, sobretudo quando a aloimunização diz respeito a anticorpos contra antígenos de alta frequência na população, uma abordagem multidisciplinar que envolva minimamente os serviços de hemoterapia, anestesia, neonatologia e medicina materno-fetal é essencial para obtenção de um bom desfecho, visto que, na maioria das vezes, a limitação de dados acessíveis requer a utilização de todos os recursos disponíveis para prever o comportamento do anticorpo e permitir fornecimento adequado de hemocomponentes fenótipo compatíveis para o caso de uma possível necessidade transfusional.^{38,39}

CONCLUSÃO

O investimento em diretrizes que ampliem as medidas profiláticas rotineiras adotadas pode auxiliar na prevenção da aloimunização materna e, por conseguinte, limitar as chances de desenvolvimento da DHPN. Por outro lado, quando a sensibilização materna se apresenta como uma realidade

instituída, exames imuno-hematológicos, laboratoriais e moleculares realizados em épocas oportunas durante o pré-natal representam ferramentas essenciais para a identificação precoce de gestações aloimunizadas, possibilitando o monitoramento da evolução da anemia fetal e colaborando com a adoção de terapêutica adequada para melhorar o prognóstico do recém-nascido. Além disso, cabe ressaltar a importância do aconselhamento das mulheres aloimunizadas em relação à possibilidade de desenvolvimento fetal/neonatal da patologia, bem como de se traçar estratégias colaborativas para a obtenção de hemocomponentes compatíveis nos casos de iminência de hemorragia materna e hemólise fetal/neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Castleman JS, Moise KJ, Kilby MD. Medical therapy to attenuate fetal anaemia in severe maternal red cell alloimmunisation. *Br J Haematol*. 2021;192(3):425–32.
2. Gupta GK, Balbuena-Merle R, Hendrickson JE, Tormey CA. Immuno-hematologic aspects of alloimmunization and alloantibody detection: a focus on pregnancy and hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Apher Sci*. 2020 [cited 2022 Feb 25]; 59(5):102946. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102946>
3. Castleman JS, Kilby MD. Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1099–108.
4. Campos MVX. Correlação entre títulos de anticorpos anti-D e desfecho gestacional adverso em gestantes com antecedente de doença hemolítica perinatal [master's thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2015 [cited 2021 Jan 02];108f. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-24032016>
5. Baiocchi E, Nardoza LMM. Aloimunização. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2009;31(6):311–9.
6. Girello AL, Kühn TIBB. Fundamentos da Imuno-hematologia Eritrocitária. 4. ed. São Paulo: Editora Senac; 2016. 327 p.
7. Nassar G, Wehbe C. Erythroblastosis Fetalis [Internet]. StatPearls – NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL). 2021 [cited 2022 Jan 22]. p. 1–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/>
8. Dubey R, Trigunait P, Pawar A, Kumar Yadav A. Haemolytic Disease of the Fetus and newborn: past, present and future considerations. *Acta Sci Med Sci*. 2019;3(10):153–61.
9. Harmening DM. Técnicas modernas em banco de sangue e transfusão. 6. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2015. 684 p.
10. Machado IN, Berini R. Doença hemolítica perinatal: aspectos atuais. *Rev Cienc Med. Campinas*. 2006;15(1):69–74.
11. De Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang*. 2015;109(2):99–113.
12. Agrawal A, Hussain KS, Kumar A. Minor blood group incompatibility due to blood groups other than Rh(D) leading to hemolytic disease of fetus and newborn: a need for routine antibody screening during pregnancy. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(1):43–7.
13. Hendrickson JE, Delaney M. Hemolytic Disease of the fetus and newborn: modern practice and future investigations. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 25];30(4):159–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2016.05.008>
14. Das S, Shastry S, Rai L, Baliga PB, Transfusion B. Frequency and clinical significance of red cell antibodies in pregnancy: a prospective study from India. *Indian J Pathol Microbiol*. 2020;63:241–6.
15. Clarke G, Hannon J. Hemolytic disease of the fetus and newborn and perinatal immune thrombocytopenia. In: *Clinical Guide to Transfusion*. Canadian: Canadian Blood Service [Internet]; 2018. [cited 2020 Aug 04];p. 1–8. Available from: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/hemolytic-disease-fetus-and-newborn-and-perinatal-immune>
16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Caderno de Atenção Básica no 32. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [cited 2019 Nov 1]. 320 p. Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf
17. Bowman J. RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1775–7.
18. American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG). Prevention of Rh D alloimmunization. *Practice Bulletin N*. 181. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 08];130(2):57–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28742673/>
19. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 08]. p. 180–7. Available from: <https://portal-deboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/manual-de-gestacao-de-alto-risco-ms-2022/>
20. Xie X, Fu Q, Bao Z, Zhang Y, Zhou D. Clinical value of different anti-D immunoglobulin strategies for preventing Rh hemolytic disease of the fetus and newborn: a network meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 08];15(3):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/>

journal.pone.0230073

21. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Manual Técnico de Gestaç o de Alto Risco. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [cited 2020 Aug 20]; p. 370–3. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf
22. Webb J, Delaney M. Red blood cell alloimmunization in the pregnant patient. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 22];32(4):213–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887796318300166>
23. British Committee for Standards Haematology (BCSH). Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jan 22];26(4):246–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074872/>
24. Mari G. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9–14.
25. Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1132–9.
26. S  RAM, Oliveira CA. Doença hemolítica perinatal. In: *Ginecologia e Obstetr cia Febrasgo para o médico residente*. Barueri, SP: Manole; 2016. p. 1197–216.
27. Committee on Practice Bulletins. Clinical Management guidelines for obstetrician: – gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2020 [cited 2022 Sep 18];133(76):168–86. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/07/diagnosis-and-management-of-vulvar-skin-disorders>
28. Das S. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *IntechOpen*. 2019 [cited 2019 Nov 17]; p. 1–23. Available from: <https://www.intechopen.com/books/blood-groups/hemolytic-disease-of-the-fetus-and-newborn>.
29. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):157–63.
30. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus and newborn. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2015;2015(1):146–51.
31. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ateno   Saúde. Imuno-hematologia laboratorial. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2020 Aug 6];p.59. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/imuno_hematologia_laboratorial.pdf
32. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Karadag N, Dursun A, Hakan N. Hemolytic disease of the newborn caused by irregular blood subgroup (Kell, C, E, and e) incompatibilities: report of 106 cases at a tertiary-care centre. *Am J Perinatol*. 2012;29(6):449–54.
33. Shin KH, Lee HJ, Song D, Lee SM, Kim IS, Kim H, et al. Characteristics of bilirubin according to the results of the direct antiglobulin test and its impact in hemolytic disease of the newborn. *Lab Med*. 2019;50(2):138–44.
34. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia-diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 [cited 2021 Jan 22];212(6):697–710. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.059>
35. Lau W. Neonatal and pediatric transfusion. In: *Clinical Guide to Transfusion*. Canadian: Canadian Blood Service; [Internet] 2017. [cited 2020 Aug 04];p. 1–11. Available from: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/neonatal-and-pediatric-transfusion>
36. Jerkovi  Ragu  M, Őumanovic Glamuzina D, Brzica J, Gruica T. The incidence and effects of alloimmunization in pregnancy during the period 2000–2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. [Internet] 2017 [cited 2021 Jan 14];77(7):780–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729746/>
37. Quereshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S. British Committee for Standards in Haematology (BCSH): guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med*. 2014;24(1):8–20.
38. Shree R, Ma KK, Er LS, Delaney M. Management of pregnancy sensitized with anti-Inb with monocyte monolayer assay and maternal blood donation. *Immunohematology*. 2018;34(1):7–10.
39. Howard PJ, Guerra L, Kuttner DK, George MR. Clinical approach after identification of a rare anti-Ena in a prenatal sample. *Immunohematology*. 2020;35(4):159–61.

BIOFIRE® PANELS

6 Painéis. Mais de 170 targets. ~ 1 hora.



BIOFIRE® RESPIRATORY 2.1 PANEL

22 Targets. ~45 Minutos.



BIOFIRE® BLOOD CULTURE IDENTIFICATION 2 PANEL

43 Targets. ~1 Hora.



BIOFIRE® FILMARRAY® GASTROINTESTINAL PANEL

22 Targets. ~1 Hora.



BIOFIRE® FILMARRAY® MENINGITIS/ ENCEPHALITIS PANEL

14 Targets. ~1 Hora.



BIOFIRE® FILMARRAY® PNEUMONIA PANEL

33 Targets. ~1 Hora.



BIOFIRE® JOINT INFECTION PANEL*

39 Targets. ~1 Hora.

*Em Fase Registro ANVISA



 **Saiba
Mais**