



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
CURSO DE GRADUAÇÃO DE ENFERMAGEM

ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOGLOBULINA ANTI-D EM MULHERES RH
NEGATIVO: REVISÃO INTEGRATIVA

LETÍCIA ALVES FERREIRA

Brasília-DF

Junho, 2018

LETÍCIA ALVES FERREIRA

**ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOGLOBULINA ANTI-D EM MULHERES RH
NEGATIVO: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de graduação em Enfermagem da
Universidade de Brasília, como requisito
parcial para obtenção do Título de Bacharel
em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Rejane Antonello
Griboski

**Brasília-DF
Junho, 2018**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por me conceder o dom da vida e me permitir viver e realizar muitos sonhos. A minha família, por me apoiar desde o início, me ensinar princípios e valores para lidar com o próximo e me ensinar o valor do esforço e da dedicação. Ao meu noivo, pela sua companhia em mais essa etapa, por todos os momentos em que me tranquilizou e acreditou em mim.

Agradeço também minhas amigas Ana Carolina, Larissa e Lorena. Foram verdadeiros presentes da Universidade para minha vida. Aquelas que comemoraram, choraram e compartilharam toda a caminhada da graduação. Amo vocês!

Por fim, agradeço a equipe de Hemo e Bio vigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, aonde tive a oportunidade de realizar dois anos de estágio. Foram as responsáveis por despertar interesse por uma área nunca antes pensada por mim. Obrigada Andressa Honorato, Maria do Carmo, Auristela Lins e Lara Alonso, por todo aprendizado e conhecimento compartilhado.

LETÍCIA ALVES FERREIRA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde - FS, da Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a: Rejane Antonello Griboski

Instituição: Universidade de Brasília (UnB)

Orientadora

Prof^a. Ms.: Mariana André Honorato Franzoi

Instituição: Universidade de Brasília (UnB)

Membro Interno

Enf^a. Ms.: Lia Esther Corrêa de Paula

Instituição: Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Membro Externo

Prof^a. Dr^a: Rita de Cássia Melão de Moraes

Instituição: Universidade de Brasília (UnB)

Membro Interno Suplente

Brasília - DF
Junho, 2018

RESUMO¹

A administração da Imunoglobulina anti-D (Ig anti-D) foi estabelecida por volta dos anos 1960 e, desde então, houve uma redução na incidência da isomunização Rh materna e no risco de desenvolvimento da Doença Hemolítica Perinatal (DHPN). Essa redução é ainda mais considerável quando se associa a prevenção no pré-natal com o pós-parto e se detecta eventos sensibilizantes que necessitam de tal administração. Contudo, apesar dos programas de profilaxia, ainda há casos de DHPN, sendo diversas as possíveis causas de imunização das mães Rh negativas. O presente estudo tem como objetivo condensar o conhecimento produzido acerca da administração da Ig anti-D, com foco na identificação de suas possíveis falhas e as estratégias adotadas para que possa promover melhoria na assistência à saúde perinatal. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foram realizadas buscas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no PUBMED, empregando-se os descritores de acordo com o DeCS “Isoimunização Rh”, “Imunoglobulina rho(D)”, “Terapêutica”, “Sistema do Grupo sanguíneo Rh-Hr” e “Complicações hematológicas na gravidez” e seus correspondentes em inglês, segundo o MESH. Dentro de um período de 17 anos, 11 artigos foram selecionados e analisados para compor a amostra final. Os estudos foram agrupados em três categorias: 1) Cuidados na administração da Imunoglobulina anti-D; 2) Falhas mais comuns; e 3) Estratégias utilizadas para melhorar a assistência. A persistência da isoimunização Rh em gestantes envolve diversos fatores. Verificou-se nos estudos revisados, principalmente, falha em seguir protocolos existentes, omissão da administração e dosagem inadequada. Estratégias como educação continuada, treinamentos e *checklist* de administração foram citadas. Para enfrentar tais problemas é necessária maior divulgação e esclarecimento de tais protocolos, bem como pesquisas futuras para melhor avaliação do quadro.

Palavras-chave: Isoimunização Rh. Saúde da mulher. Gestante. Imunoglobulina rho(D).

¹ Trabalho desenvolvido em formato de artigo para posterior publicação em revista.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Representação dos artigos selecionados referentes à administração da Imunoglobulina anti-D no período entre 2000 e 2017.....	14
---	----

LISTA DE ABREVIACÕES

DHPN – Doença Hemolítica Perinatal

HFM – Hemorragia Feto-Materna

Ig – Imunoglobulina

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe

MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MeSH – Medical Subject Headings

NICE – National Institute for Clinical Excellence

Rh D – Rhesus D

SHOT - Serious Hazards of Transfusion

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
3.1. Recomendações para administração da Imunoglobulina Anti-D	18
3.2. Principais falhas que levam à isoimunização de gestantes Rh negativas.....	19
3.3. Estratégias adotadas para reduzir a Isoimunização Rh	23
4. CONCLUSÃO.....	26
5. REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

Apesar do avanço nas pesquisas de cuidado à saúde contribuir para a melhoria do cuidado prestado, as pessoas estão ainda expostas a diversos riscos quando submetidas aos cuidados, particularmente em ambientes hospitalares (RADUENZ, 2010). No caso da Imunoglobulina (Ig) anti-D, sua administração em gestantes Rhesus (Rh) negativas é uma forma eficaz de se prevenir a Doença Hemolítica Perinatal (DHPN). Contudo, mesmo com as orientações existentes, ainda ocorrem falhas durante a administração deste hemoderivado (BOLTON-MAGGS, 2015; JONES, 2004), colocando em risco a segurança e o bem-estar da mulher e da criança, podendo gerar danos a curto e longo prazo.

A DHPN é uma condição em que a vida útil dos glóbulos vermelhos da criança é encurtada pela ação de anticorpos específicos derivados da mãe por transferência placentária (KLEIN, ANSTEE, 2011). Existe uma gama de anticorpos que podem provocar tal doença. Aqueles relacionados ao sistema sanguíneo Rhesus envolvem além da anti-D, os anticorpos 'E', 'e', 'C', 'c' e 'C^w', contudo a doença hemolítica devido ao anti-D tende a ser mais grave do que a doença hemolítica devido ao anti-c. Como causa da morte por doença hemolítica, o anti-K, do sistema sanguíneo Kell, é o próximo na relação de importância, logo após o anti-c (BAIOCHI, NARDOZZA, 2009; KLEIN, ANSTEE, 2011).

A gravidez em risco de DHPN é aquela em que uma mulher Rh-negativo gesta um filho Rh-positivo. Inicialmente, o anti-D materno que se forma no momento da sensibilização é do tipo Imunoglobulina M (IgM), que não pode atravessar a placenta (DEAN, 2005). Em gestações subsequentes, um encontro repetido com o antígeno Rh (D) estimula a produção rápida de anti-D de tipo Imunoglobulina G (IgG), que pode ser transportado através da placenta e entrar na circulação fetal. Uma vez na circulação fetal, anti-D se liga aos antígenos Rh (D) encontrados nos glóbulos vermelhos fetais, e os marca para serem destruídos (DEAN, 2005).

Quando a IgG atravessar a placenta na circulação fetal, o anti-D dará início a uma série de eventos que levarão à icterícia grave no recém-nascido ou, em sua manifestação mais severa, a hidropsia fetal com grave edema, anasarca, edema pulmonar e morte fetal (BOWMAN, 2006).

Os registros publicados na década de 40 revelam que 50% de todos os fetos com doença hemolítica morreram de kernicterus ou hidropsia fetal (BOWMAN, 2006) e a incidência de conceitos afetados era de 9 a 10% das gestações, sendo a maior causa de morbidade e mortalidade perinatal (MIYADAHIRA, 2000). Apenas nos anos 60 foi descoberto que a sensibilização ao Rh positivo poderia ser prevenida através da administração

de Ig anti-D (McBAIN, 2015), um grande marco para a medicina preventiva (BOWMAN, 2006).

Os benefícios dessa descoberta foram observados por meio da administração da anti-D no pós-parto, dentro de 72h, independente do grupo sanguíneo ABO da puérpera e do bebê (McBAIN, 2015), com uma redução de 12-13% para 1-2% de doença hemolítica (LIUMBRUNO *et al*, 2010). Porém, mesmo com essa redução na prevalência de isoimunização, ainda havia uma porcentagem de mulheres sensibilizadas.

Estima-se que essas isoimunizações tenham ocorrido em decorrência de hemorragia feto-materna (HFM) (BOWMAN, 2006), uma vez que está presente em aproximadamente 3% das pacientes no primeiro trimestre, 12% no segundo trimestre, aumentando para 45% por volta do terceiro trimestre. Sendo que, a placenta, no momento do parto, associa-se à hemorragia transplacentária em quase 64% das pacientes, estando altamente relacionada à mistura do sangue materno e fetal (BOWMAN, POLLACK, PENTENSON, 1986).

Após a constatação da ocorrência de HFM, foram realizados experimentos com administração de doses anti-D no pré-natal como medida profilática. Isso resultou em uma redução no número de mulheres sensibilizadas, de 1.8% para 0.1%, o que eventualmente levou a uma política de administração que incluía dose adicional na 28ª semana de gestação (ARRAUT, 2015), contribuindo ainda mais na redução da morbimortalidade perinatal. Apesar disso, seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido (BRINC, LAZARUS, 2009; KUMPEL, 2006).

Outras condições obstétricas também favorecem a mistura de sangue materno e fetal e, por isso, também é preconizada a administração da Ig anti-D nos seguintes casos: após aborto, gravidez ectópica ou mola hidatiforme; após procedimentos invasivos em mulheres gestantes (amniocentese, cordocentese, biópsia de vilo corial); após o parto de mulheres com Coombs indireto negativo e recém-nascidos Rh positivo; e após sangramento obstétrico (placenta prévia, por exemplo) com risco de HFM significativo (BRASIL, 2012). Importante ressaltar que, caso o recém-nascido seja Rh negativo semelhante ao da mãe, não haverá necessidade de administrar a Ig anti-D, uma vez que não se caracteriza como incompatibilidade sanguínea materno-fetal (PACHECO, 2013).

Existem diversas diretrizes estabelecidas para profilaxia da aloimunização Rh, sendo a Britânica e a Americana as mais conhecidas. Para a britânica, o regime adotado pode ser de dose única, de 1500UI (ou 300 µg), por volta da 28ª semana ou regime de duas doses, com um mínimo de 500UI (ou 100 µg), administradas na 28ª e 34ª semanas (QURESHI H, *et al*, 2014). Já para a Americana, modelo seguido pelo Brasil, é realizada a administração de uma

dose padrão de 300µg (Intravenosa ou Intramuscular) de Ig anti-D no pré-natal, entre a 28ª e 30ª semana de gestação, em todas as mulheres grávidas Rh-negativas que ainda não desenvolveram anti-D (HARTWELL, 1998).

Após o nascimento, deve ser realizada tipagem ABO e RhD do recém-nascido, através do cordão umbilical e, se o bebê for confirmado como D positivo, todas as mulheres D negativas, anteriormente não sensibilizadas, devem receber pelo menos 500 UI (ou 100 µg) de Ig anti-D dentro de 72h após o parto. Amostras maternas devem ser testadas para HFM e doses adicionais devem ser administradas conforme resultados dos testes de HFM (QURESHI H, *et al*, 2014). Para o padrão Americano é recomendada, pelo menos, uma dose padrão completa de 300 µg de Ig anti-D, via Intramuscular (IM), dentro de 72 horas após o parto. Para preparações intravenosas (IV), a dose pós-parto padrão recomendada é de 600 UI (120 µg) (HARTWELL, 1998).

Um estudo descritivo avaliou puérperas e seus recém-nascidos vivos em um hospital na Zona Oeste de São Paulo, no período de um ano, para verificar as frequências fenotípicas e prever o risco de incompatibilidade e aloimunização. O estudo mostrou que o número gestantes RhD negativo representam 10% da nossa população. Sendo que 73% destas mulheres geraram descendentes RhD positivo e 82% destes nascimentos apresentaram ABO compatibilidade materno-fetal, o que coloca seis em cada dez gestantes RhD negativas na condição de maior risco para sensibilização por este antígeno (BAIOCHI *et al*, 2007).

Apesar das diretrizes e dos programas de profilaxia, a isoimunização ainda afeta cerca de cinco a cada 1.000 gestações (BRASIL, 2012). São diversas as possíveis causas para a imunização das mães Rh negativas, dentre elas: falha na execução da administração ou a administração tardia ou inadequada da anti-D; ou ao fato de o programa não ter sido designado para proteger todas as causas de imunização (HUGHES *et al*, 1994).

Tais falhas na administração podem levar a graves consequências na gravidez atual da mulher, bem como em gestações futuras. Para o manejo dessas complicações, os enfermeiros devem compreender as atuais evidências relacionadas à isoimunização, visto que, com frequência, são aqueles que fornecem mais explicações, respondem a perguntas e auxiliam pacientes que estão tentando entender a complexa fisiologia da imunização e suas implicações durante a gestação (SHAVER, 2004).

Assim, esse estudo tem como objetivo condensar o conhecimento produzido a respeito do uso da Ig anti-D na prevenção da DHPN, com foco na identificação de suas possíveis falhas e as medidas adotadas para que se possa promover melhoria na assistência perinatal.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, uma importante ferramenta no campo da saúde e no processo de comunicação dos resultados de pesquisas, visto que proporciona síntese do conhecimento já produzido sobre determinada temática e conduz a prática baseada em conhecimento científico (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008; SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010). É a mais ampla abordagem de revisão de literatura, possibilitando a inclusão de estudos com diversas metodologias que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica (BENEFIELD, 2003; WHITTEMORE, KNAFL, 2005).

Para desenvolvimento da pesquisa, as seguintes etapas foram seguidas: identificação do tema e escolha da questão de pesquisa para elaboração da revisão; estabelecimento dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos que irão integrar a amostra da pesquisa; extração das informações definidas para categorização dos estudos; análise dos resultados e apresentação da revisão integrativa (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008).

A busca por artigos ocorreu em Abril de 2018 e se deu a partir de uma pergunta norteadora: *quais são as recomendações estabelecidas na administração da Imunoglobulina anti-D, quais são as não conformidades mais frequentes e as medidas estabelecidas para melhoria?* A seleção de artigos foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no PubMed. A busca na BVS resultou em artigos da base de dados da *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Para pesquisa dos artigos foram utilizados escritores e suas combinações, a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Isoimunização Rh; Imunoglobulina rho(D); Terapêutica; Sistema do Grupo sanguíneo Rh-Hr; e Complicações hematológicas na gravidez e, na língua inglesa, os descritores de acordo com o Medical Subject Headings (MESH): *Rh isoimmunization; Rho (D) Immune Globulin; Therapeutic; Rh-Hr Blood-Group System; e Hematologic Pregnancy Complications*.

Foram utilizadas as seguintes combinações: *Isoimunização Rh AND terapêutica AND complicações hematológicas na gravidez; Isoimunização Rh AND Sistema do Grupo Sanguíneo Rh-Hr AND terapêutica; Isoimunização Rh AND Imunoglobulina rho(D) AND terapêutica; Isoimunização Rh AND Imunoglobulina rho(D) AND complicações hematológicas*.

Para seleção dos artigos, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados no período entre 2000 e 2017, nos idiomas inglês e português, cujos textos estavam disponíveis *online* na íntegra e abordavam a temática proposta. Como critérios de

exclusão: publicações que não se relacionavam à temática do estudo, como o uso da anti-D após transfusão sanguínea e para Trombocitopenia, capítulos de livros, resposta de autores, dissertações, teses e que apresentavam duplicidade.

Para melhor organização e avaliação dos artigos, foi realizada classificação do nível de evidência: nível I - contempla evidências da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; nível II - evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; nível III - evidências de estudos quase-experimentais; nível IV - evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou com abordagem qualitativa; nível V - evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; nível VI - evidências baseadas em opiniões de especialistas (SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa na BVS e PUBMED através dos descritores do DECS e MESH totalizou 1.456 artigos. Realizou-se a leitura dos títulos e resumos e retirada das duplicatas, sendo excluídos 1.442 porque não preenchiam os critérios de inclusão. Foram selecionados 14 estudos para leitura na íntegra e avaliação crítica, com a finalidade de extrair as informações necessárias. Apenas 1 artigo da LILACS (7%) e os demais da MEDLINE (93%).

Em relação ao ano de publicação, notou-se que 2008 e 2014 foram os anos com o maior número de publicações, representando juntos, aproximadamente, 29% do total de artigos. A origem dos artigos é predominantemente britânica (28%) e cerca de 78% das publicações são de língua inglesa. A maioria das publicações (79%) possui o nível de evidência IV. Apresenta-se um resumo dos artigos selecionados através do Quadro 1.

A leitura e análise das pesquisas permitiu a organização dos estudos em três categorias, quais sejam: recomendações para administração da Imunoglobulina anti-D, falhas mais comuns encontradas e estratégias utilizadas para melhorar a qualidade da assistência e estimular a medicina preventiva.

Quadro 1: Representação das publicações seleccionadas, período entre 2000 e 2017 (Brasília, 2018).

N	Autor (es)	Título do Artigo	Periódico, Origem e Ano de publicação	Evidência	Resumo
1	Bowman, J.	<i>Thirty-five years of Rh prophylaxis</i>	Transfusion Canadá 2003	VI	O desenvolvimento da Ig anti-D foi um marco para medicina preventiva. Os erros estão relacionados à isoimunização antes da 28ª semana de gestação.
2	Jones, ML et al	<i>A review of the clinical effectiveness of routine antenatal anti-D prophylaxis for rhesus-negative women who are pregnant</i>	BJOG Reino Unido 2004	I	Evidências mostram que diretrizes não estão sendo completamente seguidas. Contudo, mesmo com adesão rigorosa, não é possível prevenir sensibilização silenciosa e antes da 28ª semana de gestação.
3	Baiocchi, E; Camano, L; Bordin, JO.	Avaliação da hemorragia feto-materna em púerperas com indicação para ministração de imunoglobulina anti-D	Cad. Saúde Pública Brasil 2005	IV	A identificação dos casos de HFM excessiva através do uso do teste de roseta e de Kleiahuer-Betke conferiu cobertura adequada a um maior número de casos.
4	Mackenzie, IZ et al	<i>Compliance with routine antenatal rhesus D prophylaxis and the impact on</i>	BJOG Reino Unido	IV	Avaliação da evolução da administração da anti-D por 14 anos. Apesar das melhoras,

		<i>sensitisations: observations over 14 years</i>	2006		ainda não é possível ter uma redução significativa de aloimunização.
5	Moise, JKJr.	<i>Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy</i>	ACOG Estados Unidos 2008	VI	O processo de gerenciamento da isoimunização contribui na redução da mortalidade perinatal e novas tecnologias podem contribuir no avanço do tratamento da DHPN.
6	Harkness, M et al	<i>Implementation of NICE recommendation for a policy of routine antenatal anti-D prophylaxis: a survey of UK maternity units</i>	Transfusion Medicine Reino Unido 2008	IV	Verificada necessidade de campanha nacional para produção e disseminação de informação de alta qualidade e cuidados para as mulheres grávidas RhD negativo.
7	Ramsey, GMD.	<i>Inaccurate Doses of Rh Immune Globulin After Rh-Incompatible Fetomaternal Hemorrhage</i>	Arch Pathol LabMed Estados Unidos 2009	IV	Algumas gestantes que apresentaram excesso de HFM receberam dose inadequada de anti-D. Laboratórios deveriam rever seus procedimentos e treinamentos para calcular dose da anti-D.
8	Boulet, S et al	<i>Relevance of new recommendations on routine antenatal prevention of rhesus immunization: An appraisal based on a</i>	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	IV	Identificada baixa incidência de isoimunização, sendo o maior problema a ocorrência de imunizações inevitáveis.

		<i>retrospective analysis of all cases observed in two French administrative areas of 3 million inhabitants</i>	França 2009		
9	Schmidt, LC; Júnior, MDC; Loures, LF.	Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh	FEMIMA Brasil 2010	IV	Redução significativa na incidência de isomunização na administração da Ig anti-D no pré-natal e no pós-parto, sendo sua eficiência diretamente relacionada à dose correta, a depender da idade gestacional e quantidade de HFM.
10	Bolton-Maggs, PHD <i>et al</i>	<i>Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme</i>	BJOG Reino Unido 2013	IV	Verificada a persistência de erros evitáveis na administração da anti-D, ao longo de 15 anos de notificação. Proposto educação continuada e uso de <i>checklist</i> de administração.
11	Badami, KG <i>et al</i>	<i>Incidence of maternal sensitisation to Rh(D) in Christchurch, New Zealand and reasons for prophylaxis failures</i>	N Z Med J Nova Zelândia 2014	IV	Constatada incidência de isoimunização dentro do esperado pelo regime de profilaxia. Parte das sensibilizações parecia estar associada à falha em seguir a diretriz atual. Melhor adesão pode reduzir a incidência de sensibilização.

12	Fyfe, TM <i>et al</i>	<i>Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review</i>	BioMedCentral Canadá 2014	IV	A administração da anti-D durante o pré-natal e pós-parto se mostra mais consistente do que o uso após eventos sensibilizantes.
13	Aitken, SL; Tichy, EM.	<i>RhoD immune globulin products for prevention of alloimmunization during pregnancy</i>	Am J Health-Sys Pharm Estados Unidos 2015	IV	Necessário conhecimento dos produtos anti-D disponíveis no mercado, visto que apresentam diferenças no método de preparo, nos componentes do produto final e nas indicações de uso da bula.
14	Beserra, AHN; Artmann, E; Santos, MCP.	Aloimunização RhD em gestantes no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: perspectivas e desafios	Cad. Saúde Pública Brasil 2016	IV	Identificação de fatores multicausais que contribuem para a persistência da aloimunização das gestantes no Estado do Rio de Janeiro.

3.1. Recomendações para administração da Imunoglobulina Anti-D

Os artigos encontrados estão de acordo quanto à eficácia da anti-D como profilaxia, contudo, o benefício do uso da anti-D estará presente na gestante Rh negativo caso esteja gestando um feto Rh positivo, haja possibilidade de ser sensibilizada durante a gravidez ou parto e pretenda ter mais filhos (JONES *et al*, 2004).

Na América do Norte e na Europa, a anti-D já é licenciada desde 1968. Uma dose IM na América do Norte é de 300 µg, enquanto que na Europa e Austrália, a dose padrão é de 100 µg e 125 µg, se mostrando igualmente efetiva (BOWMAN, 2003). No regime de duas doses, é administrado na 28ª e 34ª semana e, no regime de dose única, durante a 28ª semana (FEYE *et al*, 2014).

Uma vez que não é possível descobrir o fator Rh do feto durante a gestação, todas as gestantes Rh negativo deverão receber anti-D, mesmo que as chances sejam de que apenas 60% dessas mulheres estejam gestando um feto Rh positivo (JONES *et al*, 2004, SCHMIDT *et al*, 2010). Apesar disso, não há evidências que mostrem que a anti-D seja prejudicial para o feto, mesmo em doses maiores. Efeitos ao curto prazo podem ser observados na gestante, como reação alérgica relacionada à Ig, porém são raras. Estudos também citam que a anti-D pode reduzir o efeito de vacinas com vírus vivo, como rubéola (JONES *et al*, 2004).

Na rotina pós-parto, deve ser administrada uma dose de Ig anti-D em até 72 horas após o nascimento de uma criança Rh positivo. A profilaxia recomenda que seja administrado até o 28º dia de pós-parto, com o entendimento de que quanto maior a demora na administração, menor a probabilidade de ser eficaz (BOWMAN, 2003; MOISE, 2008; SCHMIDT *et al*, 2010).

Nos casos que fogem da rotina de administração no pré-natal e no pós-parto, ou seja, durante eventos sensibilizantes, também existem recomendações específicas. Mulheres Rh negativo que tiveram aborto correm risco de serem isoimunizadas se não receberem a Ig anti-D, sendo 1.5-2%, se espontâneo, e 4-5%, se induzido (BOWMAN, 2003). Considerando que a quantidade de HFM em abortos ocorridos no primeiro trimestre (até a 12ª semana de gestação) é baixa, uma dose de 50 µg é suficiente (BOLTON-MAGGS, 2013; BOWMAN, 2003; MOISE, 2008).

Todas as mulheres Rh negativas submetidas a amniocentese também devem receber uma dose de 300 µg de anti-D e uma segunda dose após 12 semanas, caso não tenha dado à luz. Para os casos de HFM, o uso de 20 µg de anti-D é suficiente para proteger contra 1 mL de células Rh positivo (BOWMAN, 2003). Na América do Norte,

a dose mais comum de Ig anti-D contém 1500 UI (ou 300 µg), suficiente para anular o risco de isoimunização de 15 mL de glóbulos vermelhos (ou cerca de 30 mL de sangue fetal total) (BOWMAN, 2003; MOISE, 2008; RAMSEY, 2009).

Casos específicos, como HFM excessiva, necessitam da administração de uma dose maior de neutralização, visto que o volume de hemácias fetais transferido para a circulação materna é superior ao adotado como padrão. Para determinar esse volume, dispõe-se de algumas técnicas, como métodos qualitativos, por exemplo, teste de roseta e teste da aglutinação em gel; e métodos quantitativos, como citometria de fluxo e eluição ácida (Kleihauer-Betke) (BAIOCHI *et al*, 2005). Se detectada, doses múltiplas de Ig anti-D (300 µg) devem ser administradas por via IM (SCHMIDT *et al*, 2010).

Outro ponto importante que pode não ser considerado no momento da administração, é conhecer os produtos de Ig anti-D disponíveis. Segundo os autores Aitken e Tichy (2015), nos Estados Unidos existem quatro produtos aprovados para a prevenção da aloimunização, sendo estes: RhoGAM, Rhophylac, HyperRho e WinRho.

Tais Imunoglobulinas apresentam diferenças quanto ao método de preparo, composição do produto, tempo e dose de administração e meia-vida. Desta forma, os autores afirmam que é preciso rever cuidadosamente o produto para que possa ser administrado de forma segura (AITKEN, TICHY, 2015).

É possível observar que existem diferentes programas de profilaxia, não havendo estudos suficientes que comprovem a eficácia de um sobre outro. De forma geral há um consenso acerca dos eventos sensibilizantes que necessitam de administração e dos testes para mensuração da HFM excessiva. Os cuidados com os diferentes tipos de Ig anti-D também são medidas importantes para garantir a eficácia da administração.

3.2. Principais falhas que levam à Isoimunização de gestantes Rh negativas

Nesta categoria foi possível agregar as principais falhas na administração da Ig anti-D que, consequentemente, contribuem para a persistência da isoimunização, mesmo com o uso da anti-D.

A omissão ou administração tardia da anti-D foi uma das falhas mais encontradas entre os artigos. De acordo com o estudo retrospectivo realizado por Fyfe *et al* (2014), a adesão a administração da anti-D durante a rotina no pré-natal tem uma variação entre 80-90%, visto que a anti-D nem sempre é administrada ou não é administrada no tempo oportuno. Bolton-Maggs *et al* (2013) também citam que, dentre os 1.211 erros notificados no SHOT (Serious Hazards of Transfusion), de 1996 a 2011,

quase 50% estava relacionado a omissão ou administração tardia da anti-D. No estudo realizado por Boulet *et al* (2009), também é mostrada uma taxa de 18.1% de isoimunizações causadas devido a prevenção inapropriada, como omissão de dose ou dose insuficiente.

Na Nova Zelândia, mesmo que não tenham uma política para rotina de profilaxia anti-D no Pré-Natal, como diversos países, existem diretrizes do Serviço de Sangue da Nova Zelândia (NZBS) para a administração da Ig anti-D. No estudo realizado por Badami *et al* (2014), das 54 novas sensibilizações a Rh (D), no período de 2005 a 2012, 22 (40,7%) ocorreram devido a não administração da anti-D.

Em outro estudo Britânico, das 146 mulheres sensibilizadas, 74 aparentam terem sido sensibilizadas devido a possíveis ou prováveis falhas na administração anti-D durante o pré-natal. Os autores afirmam que isso pode ser atribuído à falha em aderir às diretrizes existentes, tendo em vista a falta de administração da anti-D, a administração de dose insuficiente ou em tempo oportuno em resposta a possíveis eventos de sensibilização na gravidez (JONES *et al*, 2004). Badami *et al* (2014) também cita que pelo menos 5 sensibilizações ocorreram por não seguirem protocolos.

Bolton-Maggs *et al* (2013) são um dos poucos autores que citam as causas dos erros. E, assim como Jones *et al* (2004), afirmam que, de forma geral, erros foram causados pela falha em seguir os protocolos básicos, em levar em conta os registros dos laboratórios, comunicação deficiente e tomada de decisão inadequada, agravada pela má compreensão, como a interpretação errônea do significado do anti-D.

Quanto às demais falhas identificadas, Boulet *et al* (2009) cita a identificação errada do fator Rhesus como uma das causas da isoimunização. Dentre as falhas encontradas na revisão do SHOT também é citada a administração da Ig anti-D em mulheres Rh positivo, com 23% do total de erros (280/1211), além da administração da Ig anti-D em mulheres previamente imunizadas ao antígeno Rh (D), representando 9% do total de incidentes, sendo os erros graves a má interpretação dos resultados laboratoriais, com anticorpos anti-D atribuídos à profilaxia passiva, em vez de reconhecerem que esta era uma resposta imune da gestante (BOLTON-MAGGS *et al*, 2013).

Demais erros notificados abrangem a administração de anti-D em mãe de criança Rh negativa (5%), anti-D administrada na paciente errada (4%), devido a falhas em seguir procedimentos básicos de identificação do paciente, e administração da dose errada de anti-D (4.4%). O estudo ainda cita por quem foi cometido o erro inicial. Do

total de 1.211 erros, 332 (27.5%) foram cometidos pelo laboratório, a maior parte dos erros foi cometida por Enfermeiros e Parteiras (842 casos - 69.5%), e os demais 37 erros (3%) foram cometidos por médicos (BOLTON-MAGGS *et al*, 2013).

A respeito dos erros laboratoriais, 66.5% dos erros de administração de dose inadequada tiveram origem laboratorial (BOLTON-MAGGS *et al*, 2013). O estudo não descreve como ocorreram esses erros, mas Ramsey (2009) afirma que 20 a 30% das mulheres que apresentaram excesso de HFM receberam doses abaixo do recomendado.

O maior número de falhas cometidas na parte clínica, incluindo parteiras, enfermeiros e médicos, envolve a omissão ou administração tardia da anti-D (547 casos - 47%). Sendo a falta de comunicação e registro as falhas mais comuns, além da falha na liberação de alta e etiquetagem errada de amostras (BOLTON-MAGGS *et al*, 2013). Isso levanta importantes considerações acerca do processo de trabalho da equipe de saúde, pois ações essenciais, como se comunicar, podem prevenir grandes complicações e promover a segurança do paciente.

Além disso, houveram falhas relacionadas à manipulação e armazenamento da anti-D, sendo reconhecidos 50 erros (4%) no manuseio, incluindo estoque de anti-D com data de validade expirada nas enfermarias e erros de laboratório envolvendo o registro inadequado do número dos lotes. Em outros casos, foram dados produtos sanguíneos completamente diferentes (tais como Ig anti-tétano) em vez de Ig anti-D e vice-versa (BOLTON-MAGGS *et al*, 2013), falha que poderia ter sido prevenida com a dupla checagem do produto antes de administrar na paciente.

Outros fatores relacionados a falhas no sistema, falha da Maternidade do hospital em realizar testes pós-parto e exames de sangue materno também são citados, além de situações em que a própria gestante não procura atendimento pré-natal ou o médico falha em realizar exames de sangue pré-natais (BOWMAN, 2003). MacKenzie *et al* (2006) também relata casos de gestantes que negaram a profilaxia, mas não detalha os motivos por trás dessa decisão.

No Reino Unido, a incidência de sensibilização caiu após a introdução de diretrizes relativas ao uso de anti-D tanto no pós-parto e em resposta a potenciais eventos de sensibilização na gravidez. No entanto, há evidências de que essas diretrizes não são universalmente aceitas e, em particular, há evidências de falhas no reconhecimento e no tratamento adequado de eventos potencialmente sensibilizadores (JONES *et al*, 2004), bem como no gerenciamento adequado na ocorrência dos mesmos (BOLTON-MAGGS *et al*, 2013).

No caso das HFM, MacKenzie *et al* (2006) citam a HFM excessiva e antes da 28ª semana de gestação como as principais causas de falhas para sensibilização. Um dos estudos cita que a principal causa de isoimunização é a HFM silenciosa (63%), representando mais da metade (54%) daquelas ocorridas no último trimestre de gestação (<28 semanas) e 7% das imunizações decorrentes de HFM silenciosa antes da 27ª-28ª semana de gestação, sendo este, considerado um evento inevitável (BOULET *et al*, 2009).

Outro estudo também cita que 60 mulheres foram sensibilizadas devido a provável ou possível falha do tratamento, visto que a sensibilização ocorreu apesar da administração adequada da anti-D (JONES *et al*, 2004). Tais falhas podem indicar que a profilaxia adotada não abrange todas as causas de sensibilização ou que outros fatores relacionados à resposta biológica da mulher podem contribuir para a sensibilização, visto que MacKenzie *et al* (2006) associa as falhas a uma possível captação inadequada de anticorpos da deposição intramuscular.

Os achados da revisão demonstram a persistência de repetidos erros na administração da anti-D e de sensibilizações consideradas inevitáveis. Contudo, além disso, uma pesquisa realizada por Beserra *et al* (2016) incorpora outro fator importante que leva à falha na administração da anti-D, que está mais relacionado ao sistema de saúde do Brasil e abrange uma esfera maior para resolução.

A principal lacuna identificada no estudo foi a falta da articulação entre as redes de serviço no Estado do Rio de Janeiro, contribuindo para a persistência da aloimunização. Outros nós críticos identificados no sistema foram: ausência de um sistema de monitoramento/avaliação do Programa de Profilaxia da Aloimunização Rh (D) (PPARhD), divulgação do PPARhD e da IgG insuficiente e perda de estruturação do PPARhD (BESERRA *et al*, 2016). Não foram achados outros estudos que citassem o PPARhD no Brasil, para melhor análise das ações que vem sendo implementadas no país.

A identificação dos erros fornece subsídios para planejar e implementar medidas que visem melhorar a assistência e reduzir ainda mais a mortalidade perinatal relacionada a DHPN. A ocorrência de sensibilizações inevitáveis, como a presença de eventos silenciosos e sensibilizantes antes da 28ª semana de gestação, destaca a necessidade da realização de mais estudos e revisão das diretrizes e protocolos. A persistência dos mesmos erros também alerta a necessidade de intervenções locais e nacionais, a fim de promover assistência perinatal segura e de qualidade.

3.3. Estratégias adotadas para reduzir a Isoimunização Rh

Considerando a permanência da isoimunização e as graves consequências, há de se pensar em soluções para enfrentar tal problema. Encontra-se como uma das principais estratégias, dentre os estudos selecionados, a educação continuada aos profissionais da saúde (BADAMI *et al*, 2014; BESERRA *et al*, 2016; BOLTON MAGGS *et al*, 2013; FYFE *et al*, 2014) com foco não só na administração de rotina, como também na administração após eventos sensibilizantes. A capacitação e atualização da equipe também é uma importante ferramenta, uma vez que a maior parte dos erros (72.5%) é cometida por profissionais da parte clínica (Parteiras, Enfermeiros e Médicos), segundo as notificações de um período de 15 anos no SHOT (BOLTON-MAGGS *et al*, 2013).

A capacitação dos profissionais de saúde mediante o estabelecimento de um protocolo ou diretriz é essencial para a sua execução. Um estudo realizado no Reino Unido avaliou a adesão das maternidades que ofereciam cuidados pré-natais quanto às novas recomendações do Guia de profilaxia de anti-D do *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* (HARKENSS *et al*, 2008).

O estudo mostrou que 9% do total das unidades que implementaram o guia não ofereceram capacitação à equipe, o que é um dos fatores que pode levar à erros futuros de administração da anti-D. Por outro lado, 84% das maternidades apenas na Inglaterra, proporcionaram qualificação juntamente com o estabelecido do guia. Tal capacitação ocorreu na forma de sessões de treinamento em grupo (na maioria dos casos com fornecimento de informações por escrito) (HARKNESS *et al*, 2008). Entretanto, o estudo não descreve a eficácia do modelo de capacitação optado pelas maternidades.

Importante avaliar se a forma como os treinamentos são passados estão sendo realmente eficientes, visto que não adesão aos protocolos existentes ou a não clareza de tais protocolos e diretrizes foi uma causas para a ocorrência das falhas, conforme citado anteriormente. Fyfe *et al* (2014) sugere a formulação de diretrizes mais claras, com planos de implementação e avaliação para assegurar a geração de evidências da administração e consequente melhoria na prevenção.

Outra estratégia que pode ser adotada para melhorar a adesão das gestantes é o aprimoramento da comunicação entre elas e os profissionais. A orientação de forma clara favorece o entendimento da mulher quanto ao fator Rh (D) e os riscos existentes durante a gestação, além de proporcionar o cuidado compartilhado, em que as mulheres

são engajadas no seu autocuidado (BESERRA, 2016; FYFE *et al*, 2014). Além disso, a melhora na comunicação também deve ocorrer entre os profissionais de saúde e entre os departamentos que abrangem essas mulheres, como Emergência e Maternidade, a fim de promover a integralidade e qualidade da atenção (FYFE *et al*, 2014).

Nota-se também a importância da melhora da comunicação entre os profissionais de saúde, uma vez que é considerada uma das causas das falhas de administração. Interessante constatar que o levantamento geral das falhas relembra as três primeiras Metas Internacionais para Segurança do Paciente, estabelecida pela *Joint Commission International* e também divulgada no Brasil. As três primeiras metas incluem: identificação correta do paciente, melhora da comunicação entre profissionais de saúde, melhora da segurança na prescrição, no uso e na administração de medicamentos (Ministério da Saúde, 2016). Foram citadas não conformidades como administração na paciente errada e uso de outros tipos de Imunoglobulina, além da verificação da má comunicação como uma das causas para administração inadequada da anti-D. Desta forma, seguir os protocolos de segurança do paciente também é uma estratégia para minimizar os erros no uso da anti-D.

São necessárias estratégias para minimizar esses erros evitáveis, como utilizar duas formas de identificação do paciente, para que o paciente correto receba o tratamento adequado, melhorar a comunicação entre as equipes, registrar as informações corretamente, envolver o paciente no processo de cuidado e realizar dupla checagem do medicamento a ser administrado são formas de aprimorar e priorizar a segurança do paciente. Tais ações fazem parte dos objetivos do Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), de acordo com o artigo 3º da Portaria Ministério da Saúde nº 529 de 1º de abril de 2013.

Outro ponto importante estabelecido pelo PNSP que deve ser trabalhado nas instituições hospitalares é a Cultura de Segurança. De acordo com o artigo 4º, inciso V da Portaria nº 529, a cultura de segurança configura-se a partir de cinco características operacionalizadas pela gestão de segurança da organização:

Cultura na qual todos os trabalhadores, incluindo profissionais envolvidos no cuidado e gestores, assumem responsabilidade pela sua própria segurança, pela segurança de seus colegas, pacientes e familiares; Cultura que prioriza a segurança acima de metas financeiras e operacionais; Cultura que encoraja e recompensa a identificação, a notificação e a resolução dos problemas relacionados à segurança; Cultura que, a partir da ocorrência de incidentes, promove o aprendizado organizacional; e cultura que proporciona recursos,

estrutura e responsabilização para a manutenção efetiva da segurança (BRASIL, 2013).

O desenvolvimento de uma cultura de segurança deve ser adotado não apenas para uma assistência qualificada e segura para o tema em questão, mas sim de forma universal para toda a sociedade. As estratégias para melhoria na segurança do paciente devem ser adotadas em todos os níveis de atenção à saúde e em todas as rotinas das instituições.

Um dos estudos realizado no Brasil cita algumas ações ao longo prazo, como a articulação da rede de atendimento pré-natal e a interdisciplinaridade na atenção integral à saúde da mulher, de forma a fortalecer o nível de atenção básica e promover a medicina preventiva. Os mesmos autores também citam a revalorização do PPARhD juntamente com um sistema de monitoramento específico que funcionasse como acompanhamento e “vigilância” das gestantes de risco como fundamental para evitar desfechos fetais graves (BESERRA *et al*, 2016).

Os mesmos autores destacam algumas dificuldades enfrentadas, como o acesso aos serviços de saúde, a necessidade de um pré-natal especializado para as mulheres aloimunizadas e estruturas complexas para o acompanhamento do binômio, mãe e recém-nascido e a capacitação das equipes nas redes ambulatorial e hospitalar. Tais dificuldades podem ser convertidas para estratégias de melhoria, porém requerem recursos que vão além da governabilidade dos atores envolvidos (BESERRA *et al*, 2016).

Outro estudo propõe duas ações para redução dos erros relacionados à Ig anti-D. Primeira ação seria educação e treinamento para os profissionais e depois seria a implementação de um *Checklist* de administração contendo os principais passos para o uso adequado da anti-D, assim como o *Checklist* de cirurgia segura, visto que a sua administração contém diversos profissionais e processos gerenciais que representam um fator de risco para a ocorrência do erro, caso não haja continuidade adequada (BOLTON-MAGGS *et al*, 2013). Outros autores citam o uso do *checklist* e a educação continuada como opções para a redução de erros. Badami *et al* (2014) afirmam que melhor adesão ao protocolo, em conjunto com a educação continuada e um *checklist* de administração poderia reduzir a incidência de sensibilização.

A respeito dos tipos de Ig anti-D comercializadas, Aiken & Tichy (2015) afirmam que é preciso conhecer as características dos produtos e das pacientes, para que

sejam administrados de forma segura, de acordo com a avaliação individual da situação de cada mulher e dos produtos disponíveis.

Apesar das diversas estratégias propostas, um estudo cita que não seria possível erradicar tais sensibilizações, visto que há casos considerados inevitáveis e que nem mesmo a adesão mais cuidadosa seria capaz de evitar, como a ocorrência de HFM antes da 28ª semana de gestação, período em que a primeira dose de anti-D geralmente é administrada, e casos de HFM silenciosa (JONES *et al*, 2004).

Apesar disso, ainda se tenta abranger o maior número possível de identificação das sensibilizações. Baiochi *et al* (2005) conseguiram uma maior cobertura nos casos de HFM excessiva, ao aplicarem teste de roseta para triagem e Kleihauer-Betke para determinação quantitativa como rotina. No entanto, a depender do esquema de profilaxia seguido pelo país, esses testes não são obrigatórios para avaliação da HFM excessiva. Como por exemplo, os autores afirmam que o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), modelo seguido no Brasil, recomenda a realização destes testes apenas para mulheres que apresentam elevado risco para transferência excessiva, sendo difícil a previsão de certos eventos.

Por fim, as estratégias se mostram essenciais em todos os campos, seja na atenção básica ou no hospital, sendo fundamental a articulação entre redes e setores que prestam assistência a essas mulheres, para que seja prestado um cuidado adequado e integral. É preciso uma equipe capacitada e enfermeiros que compreendem a patologia, as diretrizes e os cuidados na administração da anti-D para que possam gerenciar a assistência de enfermagem. Todavia, ressalta-se que ainda são necessários mais estudos que avaliem a aplicabilidade das estratégias na redução de isoimunizações.

4. CONCLUSÃO

A revisão integrativa permitiu explorar, na literatura científica, as evidências que existem acerca da administração da Ig anti-D na redução da incidência da isoimunização materna. Seguir a rotina de administração no pré-natal, no pós-parto e durante eventos sensibilizantes é a recomendação básica para abranger situações de grande interação entre o sangue materno e fetal e consequente imunização. Contudo, falhas nesse processo vêm sendo apontadas como um dos motivos para a persistência da imunização.

Verificou-se, de forma geral, falha em seguir protocolos existentes, omissão ou administração tardia e dosagem inadequada. Por essa razão estão sendo propostas estratégias, principalmente educação continuada, para reduzir ainda mais a incidência da

isoimunização. No entanto, alguns acontecimentos fogem do alcance do que é estabelecido pela rotina de profilaxia, como HFM silenciosa e HFM antes da 28ª semana de gestação.

O atendimento integral, com qualidade e segurança dessas mulheres, envolve uma equipe capacitada para lidar com a doença e suas complicações. É primordial que o Enfermeiro tenha conhecimento do processo da isoimunização e DHPN, bem como dos regimes de profilaxia utilizados atualmente.

Para enfrentar os problemas identificados é necessária maior divulgação e esclarecimento dos protocolos, bem como pesquisas futuras para melhor avaliação da situação no Brasil e da aplicabilidade e efetividade das estratégias propostas. Tal temática também deve ser mais bem abordada nos cursos de saúde, principalmente Enfermagem, visto que são os profissionais que atuam em todos os contextos do pré-natal, parto e puerpério que mais cometem erros. A participação efetiva dessa categoria de profissionais é primordial para a redução dos graves impactos da isoimunização na saúde pública materno-infantil.

5. REFERÊNCIAS

- ARRAUT, MDA *et al*; Chief Editor: CARL V SMITH, MD. **Erythrocyte Alloimmunization and Pregnancy**. MedScape, 2015.
- AITKEN, SL; TICHY, EM. Rh(O)D immune globulin products for prevention of alloimmunization during pregnancy. **American Journal of Health-System Pharmacy**, vol. 72, n.4, p. 267-76, 2015.
- BADAMI, KG, *et al*. Incidence of maternal sensitisation to Rh(D) in Christchurch, New Zealand and reasons for prophylaxis failures. **New Zealand Medical Journal**, vol. 127, n. 1388, p.40–6, 2014.
- BAIOCHI, E; CAMANO, L; BORDIN, JO. Avaliação da hemorragia feto-materna em puérperas com indicação para ministração de imunoglobulina anti-D. **Cadernos de Saúde Pública**, vol.21, n.5, p.1357-65, 2005.
- BAIOCHI, E *et al*. Frequências dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e Rh(D) em puérperas e seus recém-nascidos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, vol. 53, n.1, p. 44-6, 2007.
- BAIOCHI, E; NARDOZZA, LMM. Aloimunização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 311-319, 2009.
- BENEFIELD, LE. Implementing evidence-based practice in homecare. **Home Health Nurse**, vol. 21, n. 12, p. 804-11, 2003.
- BESERRA, AHN; ARTMAN, E; SANTOS, MCP. Aloimunização Rh Dem gestantes no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: perspectivas e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, vol.32, n.11, 2016.
- BOLTON-MAGGS, P, *et al*. **Errors in anti-D immunoglobulin administration: retrospective analysis of 15 years of reports to the UK confidential haemovigilance scheme**. BJOG, vol. 120, n. 7, p.873–878, 2013.
- BOULET, S, *et al* Relevance of new recommendations on routine antenatal prevention of rhesus immunization: An appraisal based on a retrospective analysis of all cases observed in two

- French administrative areas of 3 million inhabitants. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, vol.146, n. 1, p. 65–70, 2009.
- BOWMAN, JM; POLLOCK, J; PENSTON, L. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. **Vox Sanguinis**, vol. 51, p. 117-21, 1986.
- BOWMAN JM. Rh-immunoglobulin: Rh prophylaxis. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, vol. 19, n. 1, p. 27–34, 2006.
- BOWMAN JM. Thirty-five years of Rh prophylaxis. **Transfusion**, vol. 43, p.1661–6, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico**. Brasília, 5. ed., Editora do Ministério da Saúde, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 529, de 1º de abril de 201. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).
- BRINC, D; LAZARUS, AH. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. **Hematology American Society Hematology Education Program**, n. 1, p.185-91, 2009.
- DEAN, L. Hemolytic disease of the newborn. In: DEAN, L. **Blood Groups and Red Cell Antigens**. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2005. Cap. 4.
- FYFE, TM *et al.* Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. **BMC Pregnancy Childbirth**, vol. 14, p. 411, 2014.
- HARKNESS, M *et al.* Implementation of NICE recommendation for a policy of routine antenatal anti-D prophylaxis: a survey of UK maternity units. **Transfusion Medicine**, vol. 18, n.5, p.292-5, 2008.
- HARTWELL, EA. Use of Rh immune globulin – American Society of Clinical Pathologists practice parameter. **American Journal of Clinical Pathology** vol. 110, n.3, p. 281-92, 1998.
- HUGHES RG, *et al.* Causes and clinical consequences of Rhesus (D) haemolytic disease of the newborn: a study of a Scottish population, 1985– 1990. **British Journal Obstetrics Gynaecology**, vol. 101, n. 4, pp. 297-300, 1994.
- JONES ML, *et al.* A review of the clinical effectiveness of routine antenatal anti-D prophylaxis for rhesus negative women who are pregnant. **BJOG**, vol. 111, n.9, p.892-902, 2004.
- KLEIN, HG; ANSTEE, DJ. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. Ed.: **John Wiley & Sons**, 11 ed., 2008. Cap 5.
- KUMPEL, BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. **Transfusion**, vol. 46, n.9, p. 1652-1656, 2006.
- LIUMBRUNO, G *et al.* The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-fetal anti-Rh(D) alloimmunisation. **Blood Transfusion**, vol. 8, n.1, p. 8–16, 2010.
- MACKENZIE, IZ, *et al.* Compliance with routine antenatal rhesus D prophylaxis and the impact on sensitisations: observations over 14 years. **BJOG**, vol. 113, n. 7, p. 839–43, 2006.
- MCBAIN RD, CROWTHER CA, MIDDLETON P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2015.
- MENDES KDS, SILVEIRA RCCP, GALVÃO CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto enfermagem** vol. 17, n. 4, p.758-64, 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Capacitações e Melhorias. 2016.
- MIYADAHIRA, S. Prevenção da aloimunização RH. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 46, n. 4, p. 308-309, 2000.
- MOISE KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. **American College of Obstetrics and Gynecology**, vol. 112, n. 1, p. 164-76, 2008.
- PACHECO, CAMS. Doença hemolítica perinatal Rhd: um problema de saúde pública no Brasil. 2013. 96 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher) - **Fundação Oswaldo Cruz**, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

- QURESHI H, *et al.* British Committee for Standards in Haematology guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. **Transfusion Medicine**, vol. 24, n.1, p. 8–20, 2014.
- RADUENZ, AC *et al.* . Cuidados de enfermagem e segurança do paciente: visualizando a organização, acondicionamento e distribuição de medicamentos com método de pesquisa fotográfica. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, vol. 18, n. 6, 2010.
- RAMSEY, G. para o College of American Pathologists Transfusion Medicine Resource Committee. Inaccurate doses of Rimmune globulin after rh-incompatible fetomaternal hemorrhage: survey of laboratory practice. **Arch Pathol Lab Med**, vol. 133, p.465-9, 2009.
- SCHMIDT, LC; JÚNIOR, MDC; LOURES, LF. Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh. **FEMINA**, vol 38, nº 7, 2010.
- SHAVER, SM. Isoimmunization in pregnancy. **Critical Care Nursing Clinic of North America**, vol. 16, p. 205–209, 2004.
- SOUZA, MT; SILVA, MD; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein** 8, p. 102-106, 2010.
- WHITTEMORE R, KNAFL K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nurse**, vol.52, n.5, p.546-53, 2005.