

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

LUIZA SIMON ROSA

**TESTE DE ANTIGLOBULINA HUMANA INDIRETO EM GESTANTES
ALOIMUNIZADAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Florianópolis

2018

Luiza Simon Rosa

**TESTE DE ANTIGLOBULINA HUMANA INDIRETO EM GESTANTES
ALOIMUNIZADAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho Conclusão do Curso apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II do Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito básico para a conclusão do Curso de Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr.^a Solange Lúcia Blatt

Florianópolis

2018

RESUMO

A revisão sistemática possibilita uma ampla visão geral, clara e transparente a partir de uma pergunta criada pelo autor da revisão, este questionamento deve ser bem definido e para respondê-lo os métodos precisam ser sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar, reunir estudos semelhantes, avaliar criticamente suas metodologias e sintetizar as evidências relevantes disponíveis. Nesta revisão sistemática a pergunta de base foi **“Qual a relevância e evidências na literatura sobre a utilização do teste de Coombs em grávidas com o fator Rh positivo?”**. O teste de Coombs também conhecido como Teste de Antiglobulina Humana Indireto (TAI) determina a sensibilização de hemácias “in vitro” através da hemaglutinação, ele detecta anticorpos irregulares, ou seja, anticorpos não naturais, produzidos após estímulo imunológico. A Doença Hemolítica do Feto e Recém-Nascido (DHFRN) é causada por anticorpos maternos (anticorpos irregulares) da classe IgG capazes de ultrapassar a placenta e fixar-se nos antígenos respectivos nas hemácias fetais causando hemólise, ou seja, uma destruição prematura das células no baço, resultando em anemia fetal e posteriormente, se não corrigida esta anemia, há chance de ocorrência de manifestações clínicas como hidropsia fetal e kernicterus. A revisão sistemática para responder o questionamento incluiu estudos observacionais e descritivos que apresentam sistemas sanguíneos envolvidos na DHFRN, incluindo também anticorpos não ABO e Rh, associados com a utilização do TAI em grávidas. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais realizou-se através da Declaração STROBE e para os relatos de casos através da lista de verificação CARE. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), identificou 4.750 estudos com as palavras-chaves, dos quais 62 estudos foram selecionados. Desses, 7 estudos eram duplicados, 7 sem acesso ao texto completo, 12 estudos fugiram do assunto de interesse e 11 estudos por não serem observacionais ou relatos de caso. Restando apenas 25 estudos incluídos na revisão sistemática. Os estudos selecionados foram publicados nos últimos 10 anos, os estudos observacionais obtiveram qualidade metodológica alta e os estudos descritivos obtiveram valor máximo 11 segundo a lista de verificação CARE. Dentro do grupo de estudos observacionais foram encontrados 6 estudos com enfoque de pesquisa de anticorpos não anti-D, 2 estudos observacionais com pesquisa do Sistema MNS, 2 estudos observacionais pesquisando sobre o Sistema Rh, 1 estudo sobre o Sistema ABO e 1 sobre o Sistema Kell. E dentro dos estudos descritivos foram encontrados 4 estudos do Sistema MNS, 3 estudos considerados de outros Sistemas (anti-Lan, anti-Jr(a)), 2 estudos do Sistema Kidd, 2 estudos do Sistema Rh, 1 estudo do Sistema Kell e 1 estudo sobre o Sistema Diego. Os estudos contribuíram apresentando a importância de realizar a Pesquisa de Anticorpos Irregulares em todas as gestantes, apresentaram o TAI como um instrumento para o diagnóstico da DHFRN e considerado como padrão ouro para titulação de anticorpos. Outros estudos alertaram para o cuidado de transfundir unidades de bolsas antígeno Kell negativo em mulheres jovens e em período fértil a fim de prevenir a aloimunização pelo anticorpo Kell.

Palavras-chave: 1. Doença Hemolítica do Feto e Recém-Nascido 2. Teste da Antiglobulina Humana Indireto 3. Teste de Coombs Indireto.

ABSTRACT

Systematic reviews allow for an ample and general vision, clear and transparent starting from a question created by review author, this question must be well defined and to answer it the methods must be systematic and explicit to identify, select and gather similar studies, critically evaluate their methodologies and synthesize the relevant available evidence. In this systematic review the base question is “**What are the evidences and relevance found on scientific literature about Coombs test utilization in positive Rh factor pregnant women?**”. The Coombs test, also known as Indirect Antiglobulin Test (IAT) determines the sensitization of “in vitro” red blood cells through hemagglutination, it detects irregular antibodies, produced after immunological stimulation. The hemolytic disease of fetus and newborn is caused by maternal antibodies of the IgG class capable of cross the placenta barrier and fixating on the respective fetal red blood cells antigens causing hemolysis of erythrocytes, a premature destruction of spleen cells, resulting in fetal anemia and afterwards, if the anemia is not corrected, there is a chance of clinical manifestation such as hydrops fetalis and kernicterus. The systematic review to answer the research question included observational studies and descriptive studies the present blood system involved in hemolytic disease of fetus and newborn also including non-ABO and Rh antibodies, associated with utilization of IAT pregnant women. The methodological quality assessment of the observational studies was done through the STROBE Declaration, and for the case studies the CARE case report guidelines was used. The research was done on PubMed, Scopus and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), 4.750 studies were identified using the keywords, from which 62 studies were selected. 7 studies were duplicated, 7 were inaccessible as full-text, 12 studies did not match the research objectives and 11 were not observational studies or case report. 25 studies were left and included in the systematic review. The selected studies were published in the past 10 years, the observational studies achieved high methodological quality and the descriptive studies achieved maximum score of 11 according to the CARE case report guidelines. In the observational studies 6 were found to be focused on non anti-D antibodies, 2 observational studies researched the MNS system, 2 researched the Rh system, 1 researched the ABO system and 1 was about the Kell system. The descriptive studies focused the MNS system in 4 studies, 3 of them focused other systems (anti-lan, anti-Jr(a)), 2 studies were about the Kidd system, 2 studies about Rh system, 1 study about the Kell system and one study about Diego system. The studies contributed by presenting evidence of the importance of research on irregular antibodies in all pregnant women, they presented the IAT as an instrument for detection of hemolytic disease of fetus and newborn and as the gold standard for antibody titulation. Other studies brought salience to the question of transfusion of negative Kell antigen blood units for young females to prevent alloimmunization by the Kell antibody.

Keywords: 1. Hemolytic disease of fetus and newborn 2. Indirect Antiglobulin Test 3. Indirect Coombs test

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática	28
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Aplicações do Teste de Antiglobulina Humana Indireto (TAI)	14
Quadro 2 - Correlação de aloanticorpos e a severidade da DHFRN	16
Quadro 3 - Frequência de sistemas sanguíneos envolvidos com a DHFRN.....	17
Quadro 4 – Componentes da pergunta de pesquisa seguindo o anagrama PICOS.....	23
Quadro 5 - Determinação dos termos para a estratégia de busca.....	24
Quadro 6- Termos de pesquisa usados para estratégia de busca.....	25
Quadro 7 – Sistemas sanguíneos envolvidos nos relatos de casos.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

fator Rh	Sistema de grupo sanguíneo baseado em proteínas mais significativo clinicamente
Antígenos	Açúcares ou proteínas capazes de induzir o sistema imune a produzir anticorpo
Anti-C3	Anticorpo contra a proteína C3 do Sistema Complemento
Anti-A	Anticorpo contra o antígeno A
Anti-B	Anticorpo contra o antígeno B
Anti-c	Anticorpo contra o antígeno c
Anti-C	Anticorpo contra o antígeno C
Anti-D	Anticorpo contra o antígeno D
Anti-Di (a)	Anticorpo contra o antígeno Di(a)
Anti-e	Anticorpo contra o antígeno e
Anti-E	Anticorpo contra o antígeno E
Anti-Fy(a)	Anticorpo contra o antígeno Fy(a)
Anti-Jk(a)	Anticorpo contra o antígeno Jk(a)
Anti-Jk(b)	Anticorpo contra o antígeno Jk(b)
Anti-Jr(a)	Anticorpo contra o antígeno Jr(a)
Anti-K	Anticorpo contra o antígeno Kell
Anti-Lan	Anticorpo contra o antígeno Lan
Anti-M	Anticorpo contra o antígeno M
Anti-S	Anticorpo contra o antígeno S
Anti-U	Anticorpo contra o antígeno U
Antígeno AB	Antígeno A, B - Sistema ABO
Antígeno Le (a)	Antígeno do Sistema Lewis
Antígeno Le (b)	Antígeno do Sistema Lewis
Antígeno A	Antígeno do Sistema ABO
Antígeno B	Antígeno do Sistema ABO
Antígeno Di (a)	Antígeno do Sistema Diego
Antígeno Di(b)	Antígeno do Sistema Diego
Antígeno Wr(a)	Antígeno do Sistema Diego

Antígeno Wr(b)	Antígeno do Sistema Diego
Antígeno WU	Antígeno do Sistema Diego
Antígeno DISK	Antígeno do Sistema Diego
Antígeno Fy (a)	Antígeno do Sistema Duffy
Antígeno Fy (b)	Antígeno do Sistema Duffy
Antígeno K	Antígeno do Sistema Kell
Antígeno k	Antígeno do Sistema Kell
Antígeno Jk(a)	Antígeno do Sistema Kidd
Antígeno Jk(b)	Antígeno do Sistema Kidd
Antígeno M	Antígeno do Sistema MNS
Antígeno N	Antígeno do Sistema MNS
Antígeno S	Antígeno do Sistema MNS
Antígeno s	Antígeno do Sistema MNS
Antígeno U	Antígeno do Sistema MNS
Antígeno P1	Antígeno do Sistema P
Antígeno D	Antígeno do Sistema Rhesus
Antígeno C	Antígeno do Sistema Rhesus
Antígeno c	Antígeno do Sistema Rhesus
Antígeno e	Antígeno do Sistema Rhesus
Antígeno E	Antígeno do Sistema Rhesus
Antígeno O	Antígeno H - Sistema ABO
Antígeno Lan	Antígeno Langereis de outros Sistemas sanguíneos
Antígeno Jr(a)	Antígenos de outros Sistemas sanguíneos
BHE	Barreira hematoencefálica
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CH	Concentrado de hemácias
Lise	Destruição das células
DHFRN	Doença Hemolítica do Feto e Recém-Nascido
MCA Doppler	Fetal middle cerebral arterial Doppler
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
PAI	Pesquisa de Anticorpos Irregulares

RhD	Proteína RhD
RN	Recém-Nascido
Rh	Rhesus
Hemólise	Ruptura de hemácias
Sistema Rh	Sistema Rhesus
AGH	Soro de Antiglobulina Humana
TAD	Teste de Antiglobulina Humana Direto
TAI	Teste de Antiglobulina Humana Indireto
IAT	Indirect Antiglobulin Test
EXT	Transfusão exsanguíneo
TIU	Transfusão intrauterina
PSV	Velocidade do pico sistólico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
3. OBJETIVO GERAL	22
3.1 Objetivos Específicos	22
4. METODOLOGIA.....	23
4.1 Critérios de inclusão.....	25
4.2 Critérios de exclusão	25
4.3 Critérios utilizados para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A – TABELA COM INFORMAÇÕES DOS 25 ESTUDOS SELECIONADOS	49
ANEXO A – PESQUISA DA QUESTÃO NAS BASES DE DADOS	52
ANEXO B – DECLARAÇÃO STROBE.....	54
ANEXO C – LISTA VERIFICAÇÃO CARE.....	56

1. INTRODUÇÃO

A mulher após confirmação da gravidez deveria iniciar o pré-natal com um serviço de qualidade a fim de identificar fatores de riscos gestacionais e contribuir com a redução da morbimortalidade materno-infantil. Classificando a gestação em riscos (alto ou baixo) consegue-se direcionar um atendimento e cuidado específicos para as mulheres em cada momento da gravidez (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Peixoto (2014) define que um acompanhamento pré-natal ideal teria no mínimo seis consultas, indicando iniciar as consultas mais precocemente possível ou que ocorram no final do primeiro trimestre. A avaliação do risco gestacional visa detectar precocemente alguma anormalidade clínica ou obstétrica, apontando a necessidade de encaminhar a gestante para unidades com serviços de baixo risco (unidades básicas de saúde) ou de alto risco. No primeiro trimestre de gravidez quando ocorre a primeira consulta, recomenda-se pedir exames imuno-hematológicos, como tipagem sanguínea e fator Rh, Teste de Antiglobulina Humana Indireto (TAI) ou Coombs Indireto nas pacientes Rh negativas (PEIXOTO, 2014).

As gestantes devem determinar seu sistema sanguíneo (ABO) e fator Rh no pré-natal até a 28ª semana de gestação, além de detectar a presença de aloanticorpos com potencial clinicamente significativo para desenvolver a Doença Hemolítica do Feto e Recém-Nascido - DHFRN (J et al., 2016; MALONO; NABAIS, 2004). A DHFRN é desencadeada por anticorpos materno da classe IgG, capazes de ultrapassar a placenta e fixar-se nos antígenos correspondentes localizados nas hemácias fetais causando a hemólise, ou seja, destruição prematura das células no baço, resultando em anemia fetal (HAAS; THURIK; KOELEWIJN, 2015). Esta anemia induz uma eritropoiese compensatória, elevando a concentração de eritroblastos na corrente sanguínea sendo por muitos anos denominada como eritroblastose fetal. (MACHADO; BARINI, 2006). Quando a hemólise é prolongada surge uma anemia grave no feto, e o organismo tenta se adaptar estimulando a produção de eritropoetina, e por conseguinte a eritropoiese medular e extramedular (fígado, baço). A hemólise fetal eleva os níveis de bilirrubina e após o nascimento esse processo hemolítico continua no recém-nascido, e por possuir o fígado imaturo não é capaz de conjuguar a bilirrubina, causando um acúmulo que desencadeia a icterícia e, em casos mais graves, a manifestação clínica *kernicterus* (HAAS; THURIK; KOELEWIJN, 2015; MALONO; NABAIS, 2004).

Na Doença Hemolítica do Feto e Recém-Nascido pode se verificar a presença de aloanticorpos de sistemas sanguíneos ABO, Rh e não ABO e Rh e devido esta doença ainda ser um importante fator para a morbidade e mortalidade perinatal (MACHADO; BARINI, 2006) justifica-se a realização desta revisão sistemática para contribuir com informações da existência de outros potenciais anticorpos (anticorpos não ABO e Rh) que podem causar a doença e ser

identificados no pré-natal utilizando testes imuno-hematológicos. O estudo de Maranhão (2016) também afirma que em Santa Catarina não há na literatura disponível sobre a incidência desta doença, assim há uma carência de conhecimento da situação da doença no Brasil e especificamente no estado (MARANHÃO, 2016).

Os autores Atallah e Castro (1997), Riera, Abreu e Ciconelli (2006) consideram as revisões sistemáticas as melhores fontes ou níveis de evidência por sintetizar estudos primários semelhantes e de boa qualidade, auxiliando na tomada de decisões clínicas individuais ou terapêuticas e na elaboração de estratégias de saúde pública (ATALLAH; CASTRO, 1997; RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006).

A revisão sistemática contribui na avaliação do benefício ou risco de intervenções, identifica os erros e acertos de estudos, estimula que novos estudos sejam planejados de forma mais adequada, também é capaz de mostrar e explicar as diferenças entre os estudos primários que investigam a mesma questão (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006). Além disso, contribui para o pesquisador distinguir um tratamento eficiente de um não eficaz, resolve controvérsias em tratamentos, e determina terapêuticas que devem ser implementadas. Ela também identifica as áreas que necessitam de desenvolvimento de ensaios clínicos controlados, sendo uma referência científica para fundamentar uma decisão da assistência médica e pesquisa (ATALLAH; CASTRO, 1997).

2. REVISÃO DA LITERATURA

Segundo Geaghan (2011) é estimado nos Estados Unidos a ocorrência da DHFRN em 3/100.000 a 80/100.000 casos por ano. Além disso encontrou em sua revisão uma redução da doença, porém notou que houve um aumento de incidência da DHFRN causada por aloanticorpos não anti-D (GEAGHAN, 2011). Outro estudo realizado pelo Koelewijn et al. (2008a) na população da Holanda apresentou uma prevalência estimada de 191 em 100.000 de gestantes com risco de DHFRN associada a anticorpos não anti-D sendo o anti-E o mais frequente seguido do anti-c. Outra prevalência encontrada foi de 328 grávidas em 100.000 com aloanticorpos clinicamente importantes, sendo o anti-E o mais encontrado seguido pelo anti-K e anti-c (KOELEWIJN et al., 2008a).

A aloimunização é um evento desencadeado por anticorpos produzidos contra antígenos não próprios do organismo após o indivíduo ser exposto a situações como: transfusão sanguínea, gestação, aborto e hemorragias feto-maternas. Essas hemorragias estão relacionadas com placenta abrupta, abortos (espontâneo ou provocado), gravidez ectópica, traumatismo

abdominal ou em técnicas invasivas como, amniocentese e cordocentese. Os anticorpos maternos da classe IgG são chamados de irregulares ou não naturais por não serem próprios do organismo, sendo apenas produzidos após estímulo imunológico (ALVES, 2012; BAIOCHI, 2009; FERREIRA, 2014; MALONO; NABAIS, 2004).

Sendo assim, a primeira exposição da mulher ao antígeno estimula o sistema imune a produzir inicialmente anticorpos do tipo IgM, ou seja, anticorpos sem capacidade de ultrapassar a placenta por causa do seu alto peso molecular, e na segunda exposição ao mesmo antígeno acontece uma produção maior e mais rápida de anticorpos do tipo IgG, desta vez de baixo peso molecular e com a habilidade de atravessar a placenta e ligar-se nos antígenos localizados nas hemácias fetais (MALONO; NABAIS, 2004;)

Conclui-se que os anticorpos maternos produzidos frente a alguma exposição, pertencem a classe IgG, são ativos a 37°C, são capazes de atravessar a placenta e alcançar a circulação fetal. Na circulação do feto ligam-se ao antígeno correspondente e promovem a quimiotaxia de células como macrófagos, que transportam as hemácias para o baço, local onde são destruídas (MARANHO, 2016).

Segundo BAIOCHI (2009), no Brasil a aloimunização Rh ainda é a principal causa de DHFRN e o anticorpo anti-D é o maior responsável pela indicação de fototerapia ou transfusão exsanguínea em recém-nascidos, dois tratamentos utilizados para corrigir a hiperbilirrubinemia e anemia (BAIOCHI, 2009). No estudo de Haas (2013) realizado em Amsterdã, encontra-se que ainda com a administração de imunoglobulina anti-D pré e pós-natal, 1-3 em 100 mulheres RhD negativo desenvolvem anti-D e além dessa informação, existe um dado que a prevalência de anticorpos (não anti-D) de células vermelhas com potencial de induzir DHFRN é de aproximadamente 1 em 500 mulheres grávidas com RhD-positivo (HAAS, 2013).

O teste de antiglobulina humana indireto (TAI) determina a sensibilização de hemácias “in vitro” através da hemaglutinação, o teste pode ser realizado através de técnicas em tubo, gel ou microplaca. O TAI pretende detectar anticorpos antieritrocitários irregulares, ou também chamados de anticorpos irregulares. Utiliza-se o soro de antiglobulina humana (AGH) ou também conhecido como soro de Coombs pois este favorece a aglutinação de eritrócitos sensibilizados por anticorpos da classe IgG e ou frações do complemento, também deve-se incluir uma incubação a 37°C para facilitar a ligação do anticorpo ao antígeno localizado nas hemácias (FERREIRA, 2014; DOWNES; SHULMAN, 2008 apud MARANHO, 2016, p. 53).

O TAI está envolvido em testes de detecção de anticorpos antieritrocitários, identificação dos anticorpos, titulação de anticorpos e fenotipagem eritrocitária, no quadro a seguir estão as aplicações deste teste.

Quadro 1 – Aplicações do Teste de Antiglobulina Humana Indireto (TAI).

TESTE	SENSIBILIZAÇÃO “IN VITRO”
Detecção de anticorpos antieritrocitários:	Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI) Prova cruzada: anticorpos do receptor reagindo com hemácias do doador
Identificação de anticorpos antieritrocitários:	Painel de hemácias: anticorpos maternos reagem com as hemácias do painel
Titulação de anticorpos:	Anticorpos (diferentes diluições) reagem com hemácias já determinadas.
Fenotipagem eritrocitária:	Detecção de antígenos eritrocitários (K, Fy, entre outros) Pesquisa de antígenos de fraca expressão no eritrócito.

FONTE: Adaptado de Ferreira (2014).

A PAI possui como princípio o TAI ou Coombs Indireto e visa detectar anticorpos reativos somente em temperatura ambiente (anticorpos da classe IgM) e anticorpos reativos somente a 37°C (classe IgG) além de anticorpos de amplitude térmica (anticorpos reativos a temperatura ambiente e a 37°C), assim este teste necessita da incubação a 37°C e a utilização do soro de Coombs, favorecendo a aglutinação das hemácias. A técnica consiste em testar o soro ou plasma do paciente frente a hemácias de triagem do grupo “O” adquiridos comercialmente. O kit utilizado na técnica deve conter no mínimo duas hemácias. Os reagentes comerciais devem detectar anticorpos específicos considerados clinicamente relevantes, sendo assim os reagentes devem ser fenotipados para os seguintes antígenos: D, C, c, e, E, K, k, Fy(a), Fy(b), Le(a), Le (b), Jk(a), Jk(b), M,N,S,s, P1 (DOWNES;SHULMAN,2008 apud MARANHO, 2016, p.54). Além disso no Brasil deve-se introduzir células de triagem que expressem o antígeno Di(a) pois considera-se de alta frequência o fenótipo Di (a+) em indivíduos caucasianos (GIRELLO, KUHN, 2007; COZAC, 2004 apud MARANHO, 2016, p. 54).

Quando o resultado da PAI é positivo recomenda-se a identificação do(s) anticorpo(s), consiste em utilizar um painel de hemácias contendo um conjunto de células fenotipadas (conhece os antígenos presentes na célula), após a determinação do anticorpo identifica-se o seu significado clínico na DHFRN, analisando os fatores: temperatura da reação, classe da antiglobulina e dependendo da especificidade do anticorpo realiza-se o título do anticorpo. E

quando o resultado da PAI negativo repete o teste entre a 20^a e 24^a semana de gestação e após o parto, e para as grávidas RhD negativo não sensibilizadas repete-se o teste na 27^a semana de gestação antes da administração da imunoglobulina Rh (BRIZOT et al., 2011; GIRELLO, KUHN, 2007; ROBERTS, 2008 apud MARANHO, 2016, p.52-55).

A titulação de anticorpos também utiliza o princípio do TAI, pode ser realizada em tubo e este teste pretende determinar a concentração relativa dos anticorpos capazes de atravessar a placenta e desencadear a DHFRN. O soro é diluído seriado na razão 2, colocado frente a hemácias com fenótipo conhecido e apropriado para cada situação e população e o resultado é lido quando detecta a mais alta diluição na qual o anticorpo específico apresenta reação. Vale ressaltar que a escolha da hemácia fenotipada para utilizar na técnica influencia na determinação do título. Segundo Kennedy (2008 apud MARANHO, 2016, p.55) é importante realizar este teste para comparar os títulos em períodos diferentes, pois a diferença de dois títulos da amostra inicial indica uma produção de anticorpos (MARANHO, 2016).

Quando no pré-natal não ocorre uma detecção de anticorpos irregulares na gravidez o diagnóstico da DHFRN é dificultado pois as manifestações clínicas são inespecíficas e imprevisíveis. Algumas dessas manifestações consistem em uma redução de movimentos fetais, morte súbita, apresentação de icterícia logo após o nascimento. Por outro lado, quando é detectado a presença de aloanticorpos no pré-natal, a gestante pode ser encaminhada para monitorização através de testes laboratoriais, e se necessários investigacionais. Nesses casos a forma de corrigir a anemia *in útero* seria com transfusão intrauterina, um procedimento invasivo, prevenindo as complicações hidropsia fetal e ao nascimento a asfixia, e para o desenvolvimento de *kernicterus* iniciando o tratamento com fototerapia ou transfusão exsanguíneo para reduzir os níveis de bilirrubina pós-nascimento (HAAS; THURIK; KOELEWIJN, 2015). Segundo Haas, Thurik e Koelewijn (2015) relatam que se não houver uma intervenção, ou seja, um tratamento em tempo pertinente, a condição pode levar a mortalidade perinatal ou sequelas no sistema nervoso central. (HAAS; THURIK; KOELEWIJN, 2015).

Os principais antígenos que desencadeiam a DHFRN pertencem aos Sistemas Sanguíneos Rhesus, Kell, Duffy, MNS, Kidd, Diego. Porém as formas clinicamente significantes da DHFRN envolvem os antígenos dos Sistema Rhesus, sendo o antígeno D o mais envolvido nos casos de aloimunização. Os antígenos são distribuídos nos sistemas sanguíneos da seguinte forma, D,C,c,E,e pertencem ao Sistema Rh, antígeno K do Sistema Kell, antígenos Fy^a/Fy^b do Sistema Duffy, antígenos Jk^a/Jk^b do Sistem Kidd e antígenos M,N,S,s do Sistema MNS.

Segundo o estudo de França (2014) os casos de DHFRN desencadeados por outros anticorpos (não anti-D e ABO) são tão importantes quanto os causados por anticorpos anti-D e anti-ABO, considera relevante realizar os testes imuno-hematológicos como PAI na mãe durante o pré-natal, tipagem sanguínea, TAD no RN independente da tipagem sanguínea ABO/Rh da mãe (FRANÇA, 2014).

Sendo assim, a DHFRN pode ser desenvolvida por antígenos de diferentes sistemas sanguíneos e possuir variados graus de severidade da doença (leve, moderado, grave), o quadro 2 apresenta a correlação dos aloanticorpos produzidos frente a exposição de antígenos (eritrocitários fetais) de diversos sistemas sanguíneos, ou seja, indivíduos antígenos positivos, com a ocorrência da DHFRN. Já o quadro 2 apresenta também sua frequência dos sistemas sanguíneos envolvidos com o desencadeamento da doença.

Quadro 2 – Correlação de aloanticorpos e a severidade da DHFRN

Relação de aloanticorpos de células vermelhas com a DHFRN	
Sistemas Sanguíneos	Risco para desenvolver a doença em crianças antígenos positivos e a severidade da doença
ABO	Baixo risco para a doença, em geral branda/ suave/ leve, incidentemente severa
Antígeno D (Sistema Rh)	Alto risco para a doença, as vezes (muito)severa, outras vezes de forma branda.
Antígeno c (Sistema Rh)	Alto risco para desenvolver a doença, (muito) severa ou leve/ suave/ branda
Antígeno E (Sistema Rh)	Risco médio para desenvolver a doença, algumas vezes severa, mas a maioria acontece de forma leve/suave/ branda.
Antígeno K (Sistema Kell)	Alto risco para desenvolver a doença, muito severa ou leve.
Outros antígenos do Sistema Kell	Risco médio para desencadear a doença, de leve a muito severa.
Antígenos Fy(a) / Fy(b) (Sistema Duffy)	Risco médio para desencadear a doença, a maioria das vezes a doença é leve

Antígenos Jk(a) / Jk(b) (Sistema Kidd)	Baixo risco para desenvolver a doença, acontece somente de forma leve.
Antígenos M,N,S,s	Baixo risco para desenvolver a doença, a maioria das vezes a doença é leve e raramente severa.
Outros antígenos	Baixo risco para desenvolver a doença, maioria das vezes a doença é leve e muito raramente severa.
I, Le,P1, Lu, Yt	Sem risco de desenvolver a doença, pois a expressão desses antígenos em células fetais é baixa.
Outros antígenos de diferentes sistemas	Bem baixo o risco de desenvolver a doença, muito raro consegue desenvolver a doença severa.

Doença muito severa: necessidade de transfusão intrauterina e/ou transfusão exsanguíneo após nascimento. Doença Severa: precisa de tratamento transfusão intrauterina e/ou parto pré-termo induzido e/ou transfusão sanguínea após nascimento. Doença leve: somente tratamento fototerapia.

Alto risco > 50%, Risco médio >10-50%, Baixo risco 1-10%, Muito baixo risco <1%.

Fonte: Adaptado de Haas, Thurik e Koelewijn (2015).

Quadro 3 - Frequência de sistemas sanguíneos envolvidos com a DHFRN

Sistemas Sanguíneos	Alguns dos principais anticorpos envolvidos na DHFRN	Frequência (%)
Rhesus	Anti-D,E,C,c,e	55.9
Kell	Anti-K,K1,k, etc	28.5
Duffy	Anti-Fy(a), Fy(b)	7.1
MNS	Anti-M,N,S,s,U	5.7
Kidd	Anti-Jk(a)	1.9
Lutheran	Anti-Lu(a)	0.7

Fonte: Adaptado de Baiochi (2009)

Os antígenos do Sistema Rhesus são responsáveis pelos casos mais graves da DHFRN por serem imunogênicos e estarem presente exclusivamente nos eritrócitos, diferentemente dos antígenos ABO que estão localizados em outros tecidos, como saliva, outros líquidos biológicos (exceto fluido espinhal), células epiteliais e endoteliais, ainda em linfócitos e plaquetas devido à absorção do plasma (FERREIRA, 2014; MANOLO, NABAIS, 2004; MARANHO, 2016).

O anticorpo anti-c é segundo anticorpo do Sistema Rhesus mais importante no desenvolvimento da anemia fetal grave, sendo o mais importante o anti-D. Às vezes o anti-c

manifesta a evolução clínica e a aloimunização similar àquela provocada por anti-D. As manifestações clínicas observadas na DHFRN pelo anti-c são o aumento nos níveis de bilirrubina, encefalopatia, alterações auditivas no neonato e anemia tardia (MARANHO, 2016).

O antígeno D torna-se imunogênico por apresentar elevado número de aminoácidos na proteína RhD comparado com indivíduos que não possuem a proteína, por isso quando ocorre uma exposição ao antígeno o organismo produz uma resposta imune potente, devido ao largo número de alterações de aminoácidos que podem ocorrer e provocar uma resposta em um indivíduo RhD negativo (MARANHO, 2016; WESTHOFF, 2007).

O sistema Kell possui dois antígenos de importância clínica o K (Kell) e o k (Cellano), o anticorpo produzido anti-K é geralmente da classe IgG (MAYNE et al., 1990). Os anticorpos do Sistema Kell estão muitas vezes envolvidos com a DHFRN e com reações transfusionais hemolíticas por serem predominantemente da classe IgG. As duas principais formas em que acontecem a aloimunização pelos antígenos do sistema é por transfusão sanguínea e gestação. O aloanticorpo anti-K apresenta alta frequência após o anti-D e alto risco para desencadear a DHFRN, este anticorpo induz a destruição das hemácias assim como a destruição de células progenitoras da série eritróide, provocando uma anemia prévia sem eritroblastose, ao contrário do antígeno D que provoca a elevação de eritroblastos na corrente sanguínea (HAAS; THURIK; KOELEWIJN, 2015; MARANHO, 2016).

O sistema MNS é composto por 46 antígenos e possui como base dois genes: Glicoforina A e Glicoforina B (FIGUEROA, 2013). Entre eles estão os antígenos M,N,S,s,U envolvidos com a DHFRN e são associados com a doença após a sensibilização de eritrócitos na transfusão sanguínea. Segundo Cianciarullo, Ceccon e Vaz (2001) os anticorpos anti-M e anti-N podem provocar positividade no TAI e ocasionalmente no TAD. Os antígenos do sistema, provocam uma resposta do organismo semelhante aos antígenos do Sistema Kell em que induzem a produção de anticorpos capazes de destruir as hemácias e células progenitoras, porém esses aloanticorpos possuem baixo risco de desencadear a DHFRN, como apresentado na tabela 2. O anti-M da classe IgM é muitas vezes encontrado em mulheres grávidas, produzido sem um evento de imunização prévio. Já o anti-M da classe IgG pode ser relevante por causar a DHFRN de forma severa (CIANCIARULLO; CECCON; VAZ, 2001; HAAS; THURIK; KOELEWIJN, 2015; MARANHO, 2016).

O antígeno Kidd é considerado uma glicoproteína na membrana das hemácias e possui a função de transportador de ureia nos glóbulos vermelhos e células endoteliais renais. Os anticorpos formados contra os antígenos do Sistema Kidd grande parte pertencem a classe IgG e estão envolvidos com reações transfusionais hemolíticas graves e raramente com o

desencadeamento da DHFRN, pois apresentam baixo risco para desenvolver a doença. Mesmo com a baixa incidência da doença por esses anticorpos, eles podem desencadear sintomatologia em alguns neonatos de forma fatal. Rodriguez et al (2014 apud MARANHO, 2016, p.40) recomenda a detecção dos anticorpos desse sistema e a monitorização de títulos dos mesmos (FIGUEROA, 2013; MARANHO, 2016).

O Sistema Duffy está envolvido na DHFRN, os anticorpos mais importantes produzidos frente aos antígenos eritrocitários Fy são o anti-Fy(a) sendo o mais frequente e o anti-Fy(b). Esses anticorpos causam a positividade no TAI e TAD e estão relacionados com a doença de forma leve, moderada a fatal. O anti-Fy(b) é encontrado 20 vezes menos comparado ao anti-Fy(a) e raramente desencadeia a DHFRN (CIANCIARULLO; CECCON; VAZ, 2001; MARANHO 2016).

Os anticorpos Anti-Fya e anti-Fyb são predominantemente anticorpos de subclasse tipo IgG1. O anti-Fy (a) é frequentemente produzido após sensibilização de transfusão sanguínea, ou seja, é um anticorpo de não ocorrência natural. E a grande variedade na distribuição dos determinantes antigênicos Duffy nos grupos étnicos é uma característica desse sistema sanguíneo. Os determinantes antigênicos Fya são prevalentes entre chineses, japoneses e melanésios, porém ocorre baixa frequência entre negros africanos. Já o antígeno Fy(b) é mais abundante na população caucasiana (JENS; PAGLIARINI; NOVARETTI, 2005). O Sistema Diego possui 22 antígenos segundo Figueroa (2013), três deles são de alta prevalência Di(b), Wr(b) e DISK. O antígeno Di(a) é característico dos indivíduos descendentes da Mongólia, e o anticorpo anti-Di(a) é classificado como imunoglobulina da classe IgG1 e IgG3. O anti-Di(a) pode desencadear a DHFRN de forma severa, assim recomenda-se que populações com fenótipo Di(a+) possuam na rotina a detecção do anticorpo antieritrocitário anti-Di(a). O antígeno Di(b) é encontrado na maioria das populações e pode causar a DHFRN leve, provocando positividade no TAD ou não apresentando manifestações clínicas. O anticorpo anti-Di(b) causa moderada ou reações transfusionais tardias (FIGUEROA, 2013).

Diante desses sistemas sanguíneos não ABO e Rh desenvolveu-se esta revisão sistemática. Este método estabelece uma visão geral clara e transparente a partir de uma pergunta bem definida, utiliza métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar, reunir estudos semelhantes, avaliar criticamente as metodologias e sintetizar as evidências relevantes disponíveis. Quando possível também agrupa os estudos em uma análise estatística, denominada de metanálise, é um método inserido na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos selecionados e aumentar o poder estatístico da pesquisa primária (ATALLAH; CASTRO, 1997; GALVÃO; PEREIRA, 2014a; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

A revisão atual é considerada um estudo secundário e retrospectivo, pois utiliza como fonte de dados estudos primários (ex: coorte, acurácia, ensaios clínicos, relato de caso, entre outros), deve ser preparada de maneira abrangente, não tendenciosa e reprodutível, possibilitando que outros pesquisadores consigam repetir o procedimento de busca de evidências sobre o assunto (GALVÃO; PEREIRA 2014a; RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006).

Os estudos primários são investigações originais, por exemplo estudo de coorte, acurácia, ensaios clínicos, entre outros, e representam a maioria das publicações científicas, já os estudos secundários utilizam os estudos primários para determinar (estabelecer) uma conclusão, este grupo é constituído de revisões sistemáticas e bibliográficas, artigos de revisão e guias mais conhecidos como “guidelines” (HOCHMAN et al., 2005).

Segundo Atallah e Castro (1997), Riera, Abreu e Ciconelli (2006) as revisões sistemáticas e metanálise podem ser consideradas as melhores fontes ou níveis de evidência por sintetizar estudos primários semelhantes e de boa qualidade, auxiliando na tomada de decisões clínicas individuais ou terapêuticas e na elaboração de estratégias de saúde pública (ATALLAH; CASTRO, 1997; RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006).

A revisão sistemática contribui na avaliação de benefício ou risco de intervenções, identifica os erros e acertos de estudos, estimula que novos estudos sejam planejados de forma mais adequada, é capaz de mostrar e explicar as diferenças entre os estudos primários que investigam a mesma questão (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006). Além disso, auxilia o pesquisador distinguir um tratamento eficaz e não eficaz, resolve controvérsias em tratamentos, e determina terapêuticas que devem ser implementadas. Ela também identifica as áreas que necessitam de desenvolvimento de ensaios clínicos controlados, sendo uma referência científica para fundamentar uma decisão da assistência médica e pesquisa (ATALLAH; CASTRO, 1997).

As vantagens de desenvolver a revisão sistemática seriam a reprodutibilidade na prática clínica, impede esforços dobrados desnecessários pois uma revisão completa não precisa ser repetida por outro grupo, tem facilidade de atualizar o conteúdo através da busca de novos ensaios clínicos, as controvérsias na literatura são reduzidas pois envolve todos os casos estudados não seleciona somente estudos favoráveis a uma intervenção específica. Também é vantajosa devido à antecipação do resultado de grandes ensaios clínicos que não foram ainda realizados por causa de financiamento e dificuldade técnica, como mencionado anteriormente, é capaz de detectar tratamentos inadequados em estágios iniciais do uso, assim evitando que pacientes sofram de efeitos adversos de tratamentos desnecessários, contribui na diminuição do

intervalo de confiança e eleva o número da amostra. Por fim, direciona futuras pesquisas em áreas deficientes em evidências (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006).

Em toda pesquisa há desvantagens e com a revisão sistemática não é diferente, as desvantagens encontradas são: o tempo de realização da pesquisa pois pode consumir de três meses a um ano para ser concluída, necessita de pesquisadores empenhados, dedicados, esforçados intelectualmente para elaborar a pergunta, estratégia de pesquisa, comparação de trabalhos, interpretação de dados. Além disso, a revisão sistemática não possui a capacidade de melhorar diretamente a qualidade dos estudos que compõem a revisão, ela apenas recomenda que os novos estudos não cometam os mesmos erros e assim indiretamente promove a melhora da qualidade dos novos ensaios clínicos que surgirão, e para a realização da pesquisa dos estudos para incluir na revisão sistemática necessita de pelo menos dois pesquisadores para avaliar os ensaios clínicos, se for o caso, sendo impossível realizar uma revisão sozinho (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006).

3. OBJETIVO GERAL

Realização de uma revisão sistemática para buscar a relevância e evidências na literatura sobre a utilização do Teste de Antiglobulina Humana Indireto (TAI) em gestantes aloimunizadas.

3.1 Objetivos Específicos

- A. Identificar e selecionar estudos (artigos, teses, dissertações, monografias, etc) publicados sobre a utilização do teste Coombs indireto ou teste de antiglobulina indireto em gestantes.
- B. Avaliar a qualidade metodológica dos estudos através dos critérios estabelecidos na Classificação STROBE e CARE case report guidelines.
- C. Apresentar aspectos relevantes para a realização do TAI em gestantes com presença de anticorpos anti-D e não anti-D.
- D. Apresentar os benefícios para a realização de TAI no acompanhamento gestacional.

4. METODOLOGIA

Para realização desta revisão sistemática utilizou-se o método proposto pelas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática metanálise de estudos observacionais do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012). E como todo preparo de uma revisão sistemática deve-se iniciar com um projeto seguindo os sete passos do projeto. O primeiro é a formulação da pergunta, segundo é a localização e seleção dos estudos, seguido pela avaliação crítica dos estudos (critérios para validar os estudos selecionados), a coleta dos dados (avaliar variáveis e características das metodologias, participantes, desfechos clínicos para comparar ou não os estudos), análise e apresentação dos dados, interpretação dos dados e por fim a melhora e atualização da revisão (ATALLAH; CASTRO, 1997).

Seguindo os passos apresentados anteriormente estabeleceu-se a questão que direcionou o trabalho “Qual a relevância e evidências na literatura sobre a utilização do teste Coombs em grávidas com fator Rh positivo, a pergunta foi formada através de 4 componentes relacionados ao anagrama PICO (apresentado no quadro 1 abaixo): população, intervenção (exposição), comparação e desfecho. Às vezes pode-se acrescentar o quinto componente S referindo-se ao tipo de estudo, modificando o anagrama para PICOS (GALVÃO; PEREIRA, 2014a).

Quadro 4 – Componentes da pergunta de pesquisa seguindo o anagrama PICOS

Descrição	Componentes da pergunta	
População	P	Gestantes
Intervenção	I	Realização do teste de antiglobulina humana indireto (TAI) e PAI em gestantes
Comparação	C	Não há grupo controle / comparação
Desfecho	O	Manifestações clínicas da DHFRN
Tipo de estudo	S	Observacionais e descritivos

Fonte: Adaptado de Galvão e Pereira (2014a)

Realizou-se uma busca da questão formada no trabalho e de outras revisões nas bases de dados Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), PubMed/Medline-Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos – Clinical Queries, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e nessas bases de dados não obteve-se resultados, sugerindo que a pergunta não

foi utilizada em pesquisas anteriores e com resposta definitiva. Os resultados da pesquisa encontram-se no ANEXO A - Pesquisa da questão nas bases de dados.

Após a formulação da pergunta e busca da mesma nas bases de dados estabelecidas sem resultados prévios com o assunto, este estudo foi registrado em um banco internacional de registros de revisão sistemática ativo desde 2011, chamado de PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews). Essa etapa visa registrar todo o processo de realização da revisão sistemática de maneira clara e transparente para ser posteriormente reproduzida. Este protocolo reduz o risco de erros sistemáticos ou vieses, introduzidos por decisões que são influenciadas pelas pesquisas

A pesquisa dos estudos para a construção da revisão sistemática foi desenvolvida nas bases de dados: PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Scopus com o uso de operadores booleanos AND e OR, sem restrição de datas.

Antes de iniciar a busca de estudos, pesquisou-se as palavras-chaves nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME). Sendo o DeCS uma tradução expandida do Medical Subject Headings (Mesh). Determinou-se as palavras-chaves em português e obteve-se os descritores em inglês e espanhol, assim como seus sinônimos.

Quadro 5 - Determinação dos termos para a estratégia de busca.

Palavras-chaves em português	Descritor em inglês	Descritor em espanhol	Sinônimos em português
Teste de Coombs	Coombs test	Prueba de Coombs	Teste de Consumo de Globulina Anti-Humana Teste de Consumo de Antiglobulina Teste de Antiglobulina
Doença Hemolítica do Feto e Recém-Nascido	Não foi encontrado resultado.		
Eritroblastose fetal	Erythroblastosis, Fetal	Eritroblastosis Fetal	Doença Hemolítica do Recém-Nascido

Fonte: Autoria própria

Após a escolha de palavras-chaves que sejam amplas para captar o máximo de estudos com o assunto de interesse, mas ao mesmo tempo descarte muitos trabalhos que não sejam do assunto de interesse, pesquisou-se nas 3 bases de dados as combinações de palavras do quadro 5.

Quadro 6- Termos de pesquisa usados para estratégia de busca.

Combinação dos termos com os operadores booleanos OR e AND	Bases de dados
antiglobulin test or coombs test and erythroblastosis, fetal or hemolytic disease of newborn and prenatal	PUBMED SCOPUS
Teste de Antiglobulina or teste de coombs and eritroblastose fetal or doença hemolítica do recém-nascido and pré-natal	BVS

Fonte: Autoria própria.

A busca de trabalhos para o desenvolvimento desta revisão foi realizada nas bases de dados informadas mediante a termos booleanos. Os termos “Full Text” ou “Texto Completo” foram também acrescentados à estratégia de busca.

4.1 Critérios de inclusão

Selecionou-se estudos em seres humanos, estudos com texto completo e disponível nas bases de dados, estudos publicados nos últimos 10 anos, pesquisas que apresentam a DHFRN e sua investigação com testes imuno-hematológicos no pré-natal, inclusive o TAI, estudos que abordem a DHFRN causada por diversos Sistemas Sanguíneos (Rh, ABO, Kell, MNS, Lutheran, Diego, Lewis, Duffy, Kidd, e outros anticorpos como Jr(a) e Lan), pesquisas que usem os testes PAI, TAI para auxiliar no diagnóstico da DHFRN.

4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos trabalhos com idiomas sem ser inglês, português ou espanhol, estudos que abordem sobre o teste de antiglobulina humana indireto, mas não o relaciona com a DHFRN além de pesquisas no pré-natal com genotipagem fetal e relatos de casos sem o uso de TAI em mulheres grávidas.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão, identificou-se os estudos com títulos e resumos com o assunto de interesse, e os estudos que não detalharam as informações

suficientemente para a sua inclusão neste trabalho a partir de título e resumo foram analisados pela leitura do texto completo.

Após a seleção de artigos por títulos e resumos nas bases de dados, os resultados foram exportados para o software de gerenciamento de referências Mendeley.

Então os estudos observacionais selecionados foram avaliados criticamente conforme a Declaração STROBE (Anexo B – Declaração STROBE) e os estudos descritivos (relatos de casos) foram avaliados através da lista CARE (2013).

4.3 Critérios utilizados para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Os artigos observacionais foram avaliados através da Declaração STROBE (anexo B), aplicou-se o formulário presente na declaração juntamente com o artigo explicativo de Vandembroucke et al. (2007) “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration”, verificando se os estudos apresentavam ou não os 22 tópicos do formulário. Esses tópicos são considerados essenciais para compor um estudo observacional e para considerá-lo um estudo de ótima qualidade.

Para definir a qualidade dos estudos seguiu-se os mesmos critérios de pontuação usados no estudo de Cerqueira et al. (2018) em que os artigos que possuíam 0 a 7 itens eram considerados de baixa qualidade, estudos com 8 a 14 itens eram considerados de qualidade intermediária e por fim estudos que continham 15 a 22 itens eram considerados de alta qualidade (CERQUEIRA et al., 2018).

Para avaliar os relatos de casos utilizou-se uma lista de verificação CARE (2013) em que analisou informações presentes no relato que são consideradas importantes para a construção desse tipo de estudo, afim de promover melhorias na precisão e transparência ao descrever um caso. Esta lista contém 13 tópicos e para cada item atribuiu valor de 0 a 1, ou seja, considerou o valor 1 quando o estudo descreveu o item da lista e 0 quando o tópico não esteve presente no relato de caso. O máximo de qualidade que um estudo de caso pôde alcançar é o valor de 13 pois a lista é constituída por 13 tópicos. A lista CARE (2013) está apresentada no ANEXO C.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

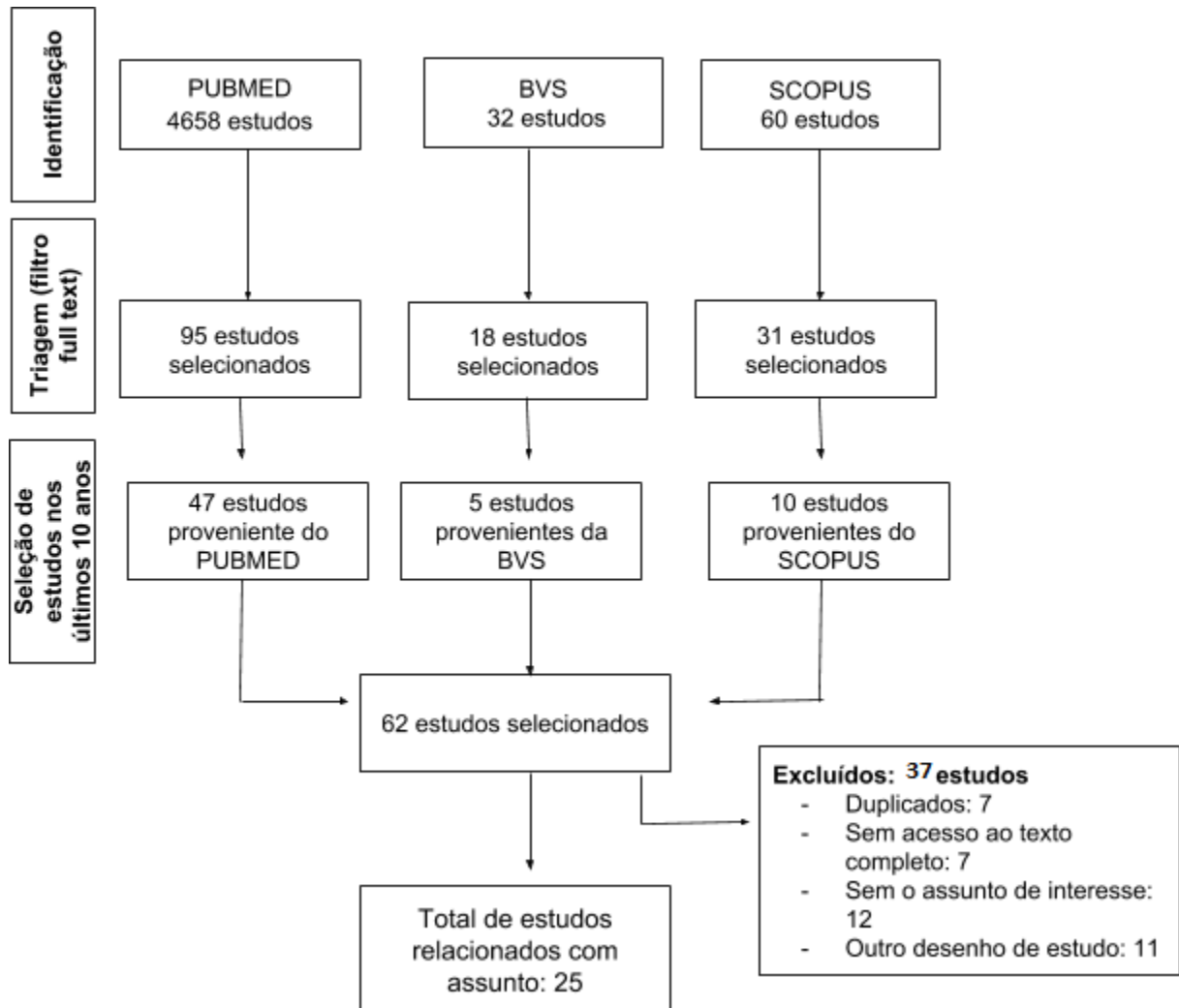
Mediante a utilização de termos booleanos apresentados na metodologia gerou-se os seguintes resultados: a base de dados PubMed produziu um resultado de 4658 estudos com aplicação de filtro “Full text”, a base BVS apresentou 32 estudos e a base de dados Scopus gerou 60 resultados. Resultando um total de 4.750 estudos com as palavras-chaves escolhidas para captar o máximo de estudos com o assunto da revisão, mas sem ampliar muito as informações.

A partir destes resultados analisou-se os títulos e resumos dos estudos a fim de selecionar as pesquisas de interesse para inclusão na revisão, a escolha dos estudos seguiu os critérios de inclusão e exclusão e quando não havia o acesso ao resumo, lia-se o texto completo. Portanto selecionou-se 144 artigos com o assunto, ou seja, estudos com abordagem de aloimunização de gestantes e neonatos, TAI no acompanhamento gestacional e utilizado para diagnóstico da doença, relato de casos de DHFRN causado por anticorpos anti-D e principalmente não anti-D, estudos que pesquisem a prevalência e incidência dos sistemas sanguíneos na população de interesse, entre outros.

Desses 144 estudos selecionados, 95 foram provenientes da base PubMed, 18 da BVS e 31 da base Scopus. Sendo assim, excluiu-se da revisão sistemática 4606 estudos não elegíveis. Como o trabalho pretende responder e atualizar as informações sobre determinado assunto, a pesquisa desenvolveu-se apenas com estudos nos últimos 10 anos, a fim de apresentar as compreensões e conclusões atuais dos estudos de interesse. Devido a isto, foram encontrados 47 estudos da base PubMed, 5 da BVS e 10 da base Scopus, totalizando 62 resultados.

Desses 62 estudos foram excluídos 37 trabalhos, 7 estudos estavam duplicados, 7 estudos não possuíam acesso ao texto completo, 11 trabalhos possuíam o desenho de estudo diferente do proposto pela revisão (revisão bibliográfica, guias ou “guidelines” e editoriais de revistas) e 12 estudos após a leitura completa não se encaixavam na pesquisa desta revisão sistemática. Desse modo a revisão sistemática incluiu 25 estudos com o assunto de interesse. A figura 1 abaixo apresenta o fluxo de busca desenvolvido no trabalho.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



FONTE: Autoria própria.

Os estudos observacionais foram avaliados através da DECLARAÇÃO STROBE formada por 22 tópicos, eles estão distribuídos na declaração em: título e resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e outras informações. Para a avaliação de cada item não foi atribuído notas de 0 a 1, pois acredita-se que existem tópicos mais importantes para a constituição da estrutura do artigo do que outros itens, não podendo ser avaliados da mesma forma, ou seja, dando a mesma importância. Então verificou-se a presença ou não deste item no estudo conforme o estudo de Cerqueira et al. (2018) em que os artigos que incluíam 0-7 itens eram considerados baixa qualidade, 8-14 itens considerado qualidade intermediária e 15-22 itens de alta qualidade. Os estudos observacionais selecionados foram todos considerados de alta qualidade pois apresentaram de 16 a 21 itens presentes nos artigos. A tabela com todos os 26 estudos selecionados para a revisão está apresentada no apêndice A.

A avaliação dos 13 relatos de casos realizou-se através da lista de verificação CARE da seguinte forma: para cada item da lista poderia atribuir valor de 0 e 1, sendo o número 1 relacionado com a presença do item da lista no artigo e 0 o trabalho selecionado não apresentou o item da lista CARE. O máximo de qualidade alcançado por um estudo é o valor 13 pois a lista é constituída por 13 tópicos.

Os 13 tópicos da lista CARE envolvem o título, palavras-chaves, resumo (introdução, principais achados e queixas do paciente, diagnóstico, intervenção utilizada no caso), introdução, informações do paciente (idade, origem, sexo, etc), achados clínicos (exame físico), cronograma (tabela ou figura com marcos importantes do diagnóstico), avaliação diagnóstica (exames laboratoriais, raciocínio diagnóstico, etc), intervenção terapêutica (administração, mudanças na intervenção com justificativa, etc), discussão (pontos fortes e limitações, literatura relevante, justificativa para a conclusão, etc), perspectivas do paciente (quando apropriado o paciente compartilhar a experiência) e último tópico é termo de consentimento informado (quando o paciente entrega o termo de consentimento).

Diante desses critérios os 13 relatos de casos selecionados foram analisados e encontrou-se que os estudos atingiram no máximo 11 pontos e no mínimo 8 pontos. Dos 13 estudos, apenas 2 relatos de caso alcançaram a máxima pontuação encontrada, ou seja, valor 11 e apenas um estudo obteve uma pontuação mínima (8). O restante obteve valores de 9 pontos e 10 pontos, sendo 6 estudos e 4 estudos respectivamente.

Os relatos de casos selecionados foram agrupados em sistemas sanguíneos, assim encontrou-se 4 relatos de casos do Sistema MNS (3 estudos sobre o anti-M e 1 sobre o anti-U), 2 relatos de casos do Sistema Rh (1 estudo sobre o anti-D, anti-S e 1 sobre o anti-e), 2 relatos de casos do Sistema Kidd (1 estudo sobre o anti-Jk(a) e outro sobre anti-Jk(b)), 1 estudo sobre o Sistema Diego (anti-Di(a)), 1 estudo sobre o anti-Lan e 2 estudos sobre o anti-Jr(a).

Quadro 7 – Sistemas sanguíneos envolvidos nos relatos de casos.

Sistema Sanguíneo	Quantidade de estudo referente ao sistema sanguíneo	Anticorpos relatados nos estudos de casos
Sistema Kidd	2	Anti-Jk(a), anti-Jk(b)
Sistema Kell	1	Anti-Kell
Sistema Diego	1	Anti-Di(a)
Sistema Rh	2	Anti-D, Anti-S, anti-e

Sistema MNS	4	Anti-U, Anti-M
Outros sistemas	3	Anti-Lan, Anti-Jr(a)

Fonte: Autoria própria

Os antígenos U, Jr (a) e Lan são considerados antígenos raros para desencadear a DHFRN pois são encontrados nos estudos de Brooks e Squires (2014), Kim et al. (2010), Masumoto et al. (2009), Ringressi et al. (2012), como antígenos de alta frequência, ou seja, o antígeno Jr(a) está presente na maioria dos grupos étnicos acima de 99% de frequência, mesmo a população japonesa com o maior número de indivíduos Jr(a) negativo, a incidência desse fenótipo é estimado somente de 0,03 a 0,12%, e esta percentagem encontra-se menor ainda em populações caucasianas, mexicanos e árabes. O antígeno Lan (Langereis), categorizado como outro sistema sanguíneo junto com o Jr (a), é ausente em somente 1:20.000 (> 99% Lan positivo) caucasianos e o antígeno U também está presente na maioria (universalmente) da população caucasiana, e em grupos étnicos originados da África Subsaariana, existe o fenótipo S-s-U, encontrado com a frequência que varia de 1% entre os Afro-americanos e aumenta para 35% entre os Pigmeus do Congo. A severidade da doença causada pelo antígeno U varia de assintomática para fatal, inclusive com óbito fetal, o antígeno Lan está associado com sintomas leves da doença, e o antígeno Jr(a) quando causa a DHFRN pode provocar sintomas de leve a moderado requerendo tratamento com fototerapia (BROOKS; SQUIRES, 2014; KIM et al., 2010; MASUMOTO et al., 2009; RINGRESSI et al., 2012).

O Ringressi et al. (2012) que aborda sobre um anticorpo do Sistema MNS, o anti-U, destaca uma dificuldade encontrada para o diagnóstico da DHFRN pois a disponibilidade de células vermelhas de teste e soro específico corretos permite o diagnóstico de um problema imuno-hematológico típico de populações originadas da África Subsaariana, o diagnóstico no estudo não poderia ser possível usando reagentes de rotina. Então iniciou a identificação de anticorpos com um painel de 11 células vermelhas, o processo de identificação foi estendido usando dois outros painéis cada um contendo 20 hemácias, incluindo fenótipos como Fy(a-b) S+s, Fy(a-b)S-s+, Fy(a-b-)S-s-U-He. Uma observação relevante apresentada é que os teste de células vermelhas usados para diagnosticar a imunização são selecionados com base no perfil antigênico da população caucasiana e além disso ocorre a falta de antígenos que são comuns entre os vários indivíduos não caucasianos. Atualmente isto pode tornar-se um problema pois ocorre imigração de indivíduos não caucasianos, com fenótipos de células vermelhas incomuns dos caucasianos e correndo riscos diferentes com a aloimunização, assim o laboratório precisa adequar os reagentes utilizados, pois essa inadequação pode conduzir para uma possibilidade

de aumento de falso negativo no TAI, causando as consequências conhecidas (RINGRESSI et al., 2012).

Outro estudo que também relata dificuldade de determinar pela pesquisa de anticorpo de rotina é o anti-Di(a) do Sistema Diego abordado no relato de caso de Jethava, Olivares e Shariatmadar (2015) que está envolvido na DHFRN de severidade moderada a severa. O antígeno Di(a) é conhecido pela sua presença ser diferente entre as raças, é muito raro em caucasianos e negros mas é relativamente comum em indianos na América do Sul e asiáticos da Mongólia os quais incluem japoneses, chineses e coreanos. Este sistema é constituído de 22 antígenos, inclusive por 3 pares de antígenos: Di(a)/Di(b), Wr(a) /Wr(b) e WU/DISK, os antígenos também estão localizados nas membranas das células vermelhas. Na maioria dos casos, a presença de anticorpos Di(a) no plasma de uma gestante aloimunizada não pode ser determinado pela pesquisa de anticorpo na rotina, grande parte dos testes para pesquisa de anticorpos faltam o antígeno Di(a). Além disso os autores explicam que não tem evidência que a DHFRN está presente até com o padrão de cuidado no pré-natal, o diagnóstico pode não ser claro até o nascimento, quando consegue-se realizar o TAD após o parto e obter resultado positivo juntamente com sinais clínicos da DHFRN, permite-se acompanhar e tratar a anemia e hemólise do neonato (JETHAVA; OLIVARES; SHARIATMADAR, 2015).

O estudo observacional de Baya et al. (2010) pesquisou a prevalência de aloanticorpos antieritrocitários e a frequência dos principais antígenos de sistemas sanguíneos de pacientes e doadores na população de Malawi (África) apresentou frequência baixa de aloanticorpo 1.1%, considerando que 10% dos pacientes incluídos no estudo haviam sido previamente transfundidos e muitos possuíam múltiplas gestações. Esse número reduzido de aloimunização pode ser explicado pela homogeneidade dos antígenos eritrocitários na população, pois em países com maior diversidade étnica a taxa de aloimunização encontrada é elevada. Concluíram que a aloimunização não é o maior problema em um futuro próximo nesta população devido ao seu alto nível de homogeneidade e distribuição de antígenos na população (BAYA et al., 2010).

Já o estudo de Zwingerman et al. (2015) pesquisou a frequência relativa dos anticorpos antieritrocitários no pré-natal da população canadense, exclui apenas o anticorpo Kell da pesquisa pois na instituição não há a rotina de pesquisa desse anticorpo. Pesquisaram retrospectivamente fenotipagem ABO e Rh materno, fenótipo de antígenos eritrocitários, identificação de anticorpos e titulação de anticorpos durante a gravidez determinado pelo TAI. Relataram que 638 casos foram identificados, 559 casos foram analisados em relação a prevalência de anticorpos. Encontraram uma frequência relativa: o mais frequente com 48% o anti-E, seguido por anti-c (16%) e anti-Jk(a) com 10%. Mais de um anticorpo presente em 118

casos (21%). A distribuição de título de anticorpo foi significativamente maior para o anti-D do que para outros anticorpos. Apesar da baixa frequência de anti-D no estudo (6.8%), foi a principal causa da severidade da doença. O resto de severidade causada ocorreu com o anti-Fya, anti-C, anti-c, anti-E. A frequência relativa encontrada no estudo foi um pouco diferente de vários outros estudos publicados anteriormente. Isso pode ser explicado pela variação étnica na prevalência de antígenos, por diferentes práticas transfusionais e protocolos de PAI no pré-natal (ZWINGERMAN et al., 2015).

Neste estudo os autores trataram o TAI como padrão ouro para a titulação de anticorpo no ambiente pré-natal. Encontraram que títulos de 8 ou maior detectam todos os casos de anti-D causando DHFRN severa e títulos de 16 ou maior detectam todos os casos com DHFRN causada por anticorpos não anti-D, apesar do número de casos nos dois grupos sejam pequenos. Finalizando concluem que a prevalência de PAI positivo na população do estudo foi de 0.36% (ZWINGERMAN et al., 2015).

Goldman et al. (2015) pesquisa a prevalência de anti-K em paciente no pré-natal no Canadá, especificamente na região Western Canadá (Leste do Canadá), apresenta que o anti-K é o anticorpo mais frequente encontrado em pacientes no pré-natal, além do anti-D, anti-c e anti-E, é encontrado 1 em 1000 pacientes na pesquisa de anticorpos no pré-natal, e está associado com transfusão sanguínea em 50-83% dos pacientes. A prevalência encontrada do anti-K no estudo em 400.000 pacientes no pré-natal em Western Canadá foi de 1.02 por 1000 pacientes, segundo anticorpo mais frequente após o anti-E. Das 75 pacientes no pré-natal identificadas com anti-K, 26 (35%) tinham recebido transfusões de CH em Manitoba em 2001 ou posteriormente e como o histórico de transfusão é um importante fator de risco para o anti-K em pacientes no pré-natal, alguns países previnem a aloimunização através de práticas transfusionais em mulheres. Essas práticas podem variar entre os países, no Canadá e Estados Unidos ainda não há implementado medidas profiláticas para a prevenção da aloimunização por anti-K, e a forma mais eficaz para reduzir os casos de DHFRN desencadeado por este anticorpo é fornecer bolsas “Kell-matched” como é chamado no estudo, ou seja, é o uso de unidades de bolsas antígeno K negativo para mulheres jovens e em seu período reprodutivo. Já em países como Reino Unido, Holanda, França, Bélgica e Alemanha possuem um padrão de sempre que possível usar bolsas “Kell matched” para as pacientes com idade abaixo de 45 anos (GOLDMAN et al., 2015).

O sistema Kell abordado no relato de caso de Akdag et al. (2012) apresenta-se com uma patogênese da DHFRN diferente da aloimunização causada pelo anti-D. Os autores apresentam que a severidade da doença intrauterina pode não estar correlacionada com os títulos do soro

materno, assim existe uma limitação a utilizar os títulos de anticorpos para monitorar antígenos K em grávidas, a hiperbilirrubinemia pós-natal é considerada não significativa em RN com DHFRN desencadeada por anti-K, e assim como na aloimunização por anti-M, encontram-se poucos reticulócitos na circulação e normoblastos em fetos e RN com a doença comparados aos fetos com o anti-D como desencadeador da DHFRN. Também a anemia fetal acontece de outra maneira, pode desenvolver-se por dois mecanismos: um pela destruição de eritrócitos (menos comum) e o outro pela supressão da eritropoiese (mais comum). Esses dados foram consistentes com o caso apresentado por Akdag et al. (2012) em que o paciente possuiu TAD negativo indicando a supressão eritróide, reticulocitopenia, anemia e hidropsia fetal combinação de achados clínicos da aloimunização Kell (AKDAG et al., 2012).

Akdag et al. (2012) conclui que alguns casos o tratamento pré-natal auxilia nas complicações fetal e neonatal, além disso ressalta a importância da realização de PAI em mulheres com histórico obstétrico significativo e hidropsia fetal. Assim como o estudo anterior do Goldman et al. (2015) em que afirmam o uso de bolsa fenotipada Kell-negativo para transfusão em mulheres jovens e em seu período de fertilidade auxilia na redução da incidência de aloimunização Kell (AKDAG et al., 2012; GOLDMAN et al., 2015).

Segundo estudo de Gündüz et al. (2010) que investiga a incidência da aloimunização de células vermelhas causada por anticorpos não anti-D durante a gravidez no Banco de Sangue da Universidade Turquia, encontrou que os anticorpos não anti-D: anti-c e anti-Kell provavelmente foram o que mais causaram a DHFRN severa e a frequência relativa de anticorpos não anti-D aumentou nas últimas décadas e isto pode estar associado a melhora de detecção de anticorpos através de técnicas mais padronizadas no local, também o aumento da idade materna pode contribuir pois aumenta a chance de exposição a transfusão sanguínea, um fator com potencial de sensibilizar as células vermelhas. Além disso existe variação da frequência de genes entre os países e práticas transfusionais específicas. Um exemplo comentado no trabalho foi a PAI no pré-natal realizada em alguns centros de transfusão somente em mulheres RhD negativo, e assim quando mulheres RhD positivo formam anticorpos do Sistema Rh como anti-C, -c, -E ou -e ou de outros sistemas sanguíneos pode ocorrer um diagnóstico tardio da DHFRN, como o apresentado em alguns relatos de casos em que o TAI era realizado após o parto (GÜNDÜZ et al., 2010).

Os dois estudos sobre o Sistema Kidd relataram casos de diferentes gestantes indianas, uma com histórico de múltiplas gestações e complicações obstétricas (abortos, óbitos intrauterinos) e outra sem histórico de transfusão sanguínea ou aborto. Porém ambas gestações foram acometidas pelos anticorpos do Sistema Kidd e a PAI e identificação de anticorpos

também foram realizados após o parto. O estudo de Mittal et al. (2016) reforça a relevância de transfusão sanguínea com antígenos negativo, pois concluem que devem ser fornecidos cartões para indivíduos aloimunizados com os anticorpos para que estas pessoas só recebam sangue antígeno negativo, evitando assim a sensibilização das células. O estudo de Thakral et al. (2010) é um exemplo de uma gestante potencialmente aloimunizada devido a fatores de risco como gestações e abortos que nunca foram investigados. Diante desse caso os autores consideraram de extrema importância realizar a PAI em todas as gestantes independente da sua tipagem RhD para detectar a aloimunização de eritrócitos de outros sistemas sanguíneos clinicamente significativos (MITTAL et al., 2016; THAKRAL et al., 2010).

A redução de casos da DHFRN desencadeada por anti-D foi retratada em 6 estudos observacionais em que após a introdução da rotina de profilaxia imunoglobulina Rh em quase todos os países, foi observado que o número de aloimunização desencadeada por anti-D reduziu mas permaneceu ocorrendo casos de aloimunização por outros antígenos dos sistemas sanguíneos além do Sistema Rh, ou seja, houve uma mudança de anticorpos envolvidos na DHFRN. Segundo Gündüz et al. (2010) os antígenos responsáveis por desencadear a doença são: Rh (D,C,E,e,c,f,Cw); Kell (K, k-celano, Kp(a), Kp(b), Js(a),Js(b)), MNS (M,N,s,S); Kidd (Jka,Jkb); Duffy (Fy(a),Fy(b)) e Lutheran (DAJAK; STEFANOVIC; CAPKUN, 2011; GÜNDÜZ et al., 2010; KARAGOL et al., 2012; ZWINGERMAN et al., 2015).

O estudo de Raguz et al. (2017) de incidência analisa epidemiologicamente aspectos da aloimunização contra antígenos eritrocitários fetais (ABO, Rh, Lewis, Kell, Duffy, etc) e determina o tipo mais comum que causa a DHFRN no período de 2000 a 2013, este estudo encontrou no período de análise uma redução significativa no número de gravidez com aloimunização RhD, no primeiro período da pesquisa de 2000 a 2007, 131 casos foram registrados enquanto nos últimos cinco anos da pesquisa encontraram somente 25 casos de aloimunização RhD, afirmam que isto pode ter acontecido devido à falta de implementação padronizada e universal da imunoprofilaxia anti-D no local em que o estudo foi realizado, também por causa da mudança geográfica e o deslocamento da população, principalmente no final dos anos 90, e por fim devido ao requerimento e controle da imunoprofilaxia que só foi estabelecido em 2003 (RAGUZ et al., 2017).

Das 384 gestantes sensibilizadas no estudo, estavam presente anticorpos não anti-D em 228 mulheres (60% das amostras), os resultados apresentaram aumento na frequência de anticorpos Kell durante a gravidez. Raguz et al. (2017, p. 784) afirmam que esses anticorpos não anti-D “são uma ameaça constante para as mulheres grávidas” e os “exames para realizar no pré-natal, inclusive para gestantes RhD positivo, vem sendo altamente debatido e com dados

controversos” (RAGUZ et al., 2017, p.784). A PAI, serve como triagem, é um bom caminho para identificar gestantes com alto risco de sensibilização não RhD severa e neste estudo todas as gestantes que foram até o local do estudo realizava-se a PAI. O TAI era realizado nas semanas 12-16 de gestação, repetido nas semanas 24-26 e após a 35ª semana de gestação. Detectava-se anticorpos contra quaisquer antígenos no sistema ABO, Rh (anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, anti-e), Kell, Duffy, Kidd, e/ou outro sistema sanguíneo. Os resultados encontrados no estudo de 18.800 mulheres testadas foram os seguintes: o TAI detectou anticorpos contra antígenos em vários sistemas sanguíneos de 384 mulheres; A incidência da sensibilização durante a gravidez foi de 20.6 em 1000 grávidas examinadas; Do total de 384 mulheres foram detectadas 156 mulheres com anticorpos contra o antígeno D (40.6%) e 34 delas foi detectado o anti-D no terceiro teste na semana 34-35 de gestação, e 228 mulheres com outro tipo de sensibilização; De 103 imunizações, não RhD e ABO, do total de 384 imunizações, os anticorpos foram detectados em 67 mulheres RhD positivo, e anticorpos contra o antígeno Kell observado em 21 grávidas; Aproximadamente 50% de outros anticorpos eram detectados no terceiro teste nas semanas 34-35 de gestação; Assim concluíram que o problema de aloimunização está presente na região do estudo, e nos 13 anos de estudo encontraram que 60% de mulheres grávidas tinham o anticorpo não RhD confirmado (RAGUZ et al., 2017).

O artigo de Koelewijn et al. (2008b) explora a atitude de várias gestantes em relação à Pesquisa de Anticorpos não anti-D afim de detectar grávidas em risco para a DHFRN severa e assim pode tratar com fototerapia, TIU, EXT, e a aceitação relativa em estar informada e sobrecarregada diante a informação da sua condição. A justificativa para realização desta pesquisa é que a PAI durante a gravidez facilita a identificação rápida de anticorpos específicos e se houver necessidade de transfusão sanguínea na mãe durante o parto, pode-se utilizar unidade de bolsa antígeno negativo. Os autores Koelewijn et al. (2008b, p. 2) destacam que a “PAI, anticorpos não anti-D, em todas as grávidas tem sido implementada na maioria dos países desenvolvidos”. Afirmam que na Holanda a pesquisa de anticorpos não anti-D foi introduzida em 1998 sem evidência de efetividade e custo (KOELEWIJN et al., 2008b).

Este estudo apresentou que para mulheres PAI positivo é necessário mais informações do que as fornecidas pelos profissionais, as gestantes preferiram que as informações fossem transmitidas oralmente. A atitude em geral das mulheres em relação a PAI na gravidez é fortemente positiva e sem depender do resultado do teste laboratorial. Apesar dessa pesquisa de anticorpo causar ansiedade especialmente no período incerto sobre o risco da DHFRN, elas julgaram em um balanço entre utilidade e peso da informação fornecida consideraram o processo de PAI extremamente positivo. As mulheres com resultado PAI negativo também ficaram

satisfeitas com a explicação sobre o teste e o resultado. Assim os autores concluíram que apesar do efeito adverso psicológico (ansiedade), especialmente em mulheres falso positivo (são aquelas com resultado positivo, mas não confirmado ou com anticorpos não relevantes clinicamente) é menos importante ou significativo comparado com o benefício encontrado para o pequeno grupo de grávidas com a DHFRN (KOELEWIJN et al., 2008b).

Outro estudo que também considera o PAI importante no pré-natal é o artigo de Dajak, Stefanovic e Capkun (2011) pois afirma que a PAI em grávidas no pré-natal é um quesito para identificar o risco do feto de desenvolver a DHFRN, é realizado no primeiro trimestre tanto em mulheres antígeno D negativo como em mulheres antígeno D positivo, pois consideram que o resultado negativo pode tornar-se positivo em outro momento devido a hemorragia feto-materna, esta hemorragia na maioria das situações ocorre no terceiro trimestre, inclusive no parto, e além disso antígenos mais fracos que o D já são capazes de aloimunizar as grávidas no terceiro trimestre. Assim considerando que as mulheres RhD positivo não serão testadas até a próxima gravidez, explica o motivo do resultado da PAI ser negativo no primeiro trimestre em alguns testes pois ocorre uma redução de título de anticorpos. A segunda PAI realizada no terceiro trimestre é necessária para identificar o desenvolvimento de anticorpos, os quais possuem a capacidade de desencadear a DHFRN, ou em caso de emergência de transfusões de concentrado de hemácias em gestantes. Os protocolos de identificação de anticorpos não anti-D utilizados entre os países variam consideravelmente e outros ainda não implementaram. No estudo 84.000 grávidas foram testadas para a presença de anticorpos de células vermelhas durante o período de 1993 a 2008, anticorpos antieritrocitários foram detectados em 1105 (1.32%) grávidas. O anti-D foi frequentemente detectado, e a taxa de incidência dele em mulheres antígeno D negativo foi de 1.3% e a taxa de anticorpos não anti-D foi de 0.2%, o anti-K foi o mais frequente anticorpo não anti-D seguido pelo anti-E, anti-c. Encontraram que 63% das grávidas com aloanticorpo anti-D foi detectado através do PAI no primeiro trimestre e 37% que realizaram o PAI tiveram o resultado negativo no primeiro trimestre, dessas gestantes o anti-D foi detectado no terceiro trimestre ou no momento do parto (DAJAK; STEFANOVIC; CAPKUN, 2011).

Os autores apresentaram que anticorpos anti-D e não anti-D não detectados no primeiro trimestre através do PAI possuíam a capacidade de causar DHFRN severa, demonstraram que mulheres na primeira gravidez (3 mulheres na primeira gravidez, sem histórico de abortos ou transfusão sanguínea tiveram RN com DHFRN severa) podem desenvolver anticorpos que também desencadeiam a doença. A segunda PAI realizada no terceiro trimestre revelou um caso de DHFRN severa em 2000 mulheres RhD negativo, isso indicou a relevância de realizar a

segunda PAI para identificar casos de DHFRN. Porém observaram que a PAI no primeiro trimestre em mulheres RhD positivo pode não identificar a DHFRN, pois em mais de um quarto de casos com DHFRN severa causada por anticorpos não anti-D a PAI teve resultado negativo. Dessas grávidas os anticorpos não anti-D foram detectados na 34ª semana de gestação e a maioria dos casos após o parto (DAJAK; STEFANOVIC; CAPKUN, 2011).

A aceitação encontrada para a realização da repetição de PAI em mulheres RhD positivo na 34ª semana de gestação foi insatisfatória, o motivo encontrado foi de que as aloimunizações devido aos anticorpos não anti-D que ocorrem durante a gravidez em sua maioria são detectadas após o parto por causa da suspeita e sinais clínicos da DHFRN. Assim concluíram que a segunda testagem de PAI em mulheres antígeno D negativo deve ser realizada na 28ª semana de gestação, estando de acordo com o padrão preconizado do pré-natal de mulheres antígeno D negativo. Além disso recomendam a PAI na 32ª semana de gestação em mulheres antígeno D positivo, principalmente em mulheres com histórico de algumas gestações (DAJAK; STEFANOVIC; CAPKUN, 2011).

Um estudo observacional sobre a aloimunização anti-M de Stetson, Scrape e Markham (2017) apresentam o TAI como um instrumento de diagnóstico da DHFRN, pretendem atualizar o manejo de grávidas com aloimunização anti-M na instituição em que o estudo foi realizado, a fim de minimizar testes desnecessários e procedimentos na maioria das mulheres com anticorpos anti-M, além disso ainda identificam os riscos para DHFRN. Diante da experiência encontrada no estudo e evidências presentes na literatura inglesa os autores recomendam que em títulos baixos de anti-M maternos, como menor que 1:8, sem histórico de complicações em gestações prévias se realizem uma série de títulos ou MCA Doppler. Entretanto, na instituição se avalia novamente o título de TAI aproximadamente na 28ª semana de gestação para verificar o aparecimento de outros aloanticorpos ou a conversão para IgG. Em raros casos com o título inicial elevado (maior ou igual a 1:16) ou com histórico obstétrico preocupante recomendam realizar uma série de títulos a cada 4 semanas com início da avaliação pelo MCA Doppler em caso de aumento rápido e/ou com o título elevado de 1:64. A recomendação de utilização da cordocentese e TIU é apontada apenas para mulheres com elevado valor no MCA PSV. Os autores consideram essas recomendações similares a adotada na Holanda em que o laboratório realiza testes nas semanas 24, 30 e 36 para avaliar o potencial de conversão para IgG de anticorpos (STETSON; SCRAPE; MARKHAM, 2017).

Os 4 relatos de casos sobre a DHFRN desencadeada pelos anticorpos do sistema MNS maternos afirmam que a patogênese do anti-M acontece de forma diferente da aloimunização causada pelo anti-D (o principal desencadeador da DHFRN severa), a doença apresenta-se com

o TAD negativo (encontrado nos 4 estudos) e os autores Yasuda et al. (2014) após a pesquisa na literatura encontraram que a contagem de reticulócitos tende a ser baixa em RN com DHFRN quando causada pelo anticorpo anti-M, ao contrário dos casos típicos da anemia hemolítica em que os níveis de reticulócitos são altos (YASUDA et al., 2014).

Segundo Yasuda et al. (2014) e Li et al. (2017) o TAD positivo auxilia diagnosticar a DHFRN pois indica que as células sanguíneas do feto estão revestidas pelos anticorpos maternos do tipo IgG, porém como apresentado nos relatos de casos o TAD negativo foi encontrado na DHFRN causada por anti-M e anti-U, ainda que o Sistema MNS esteja completamente formado no nascimento (LI et al., 2017; YASUDA et al., 2014).

Na população do estudo de Karagol et al. (2012) de RN e mães foram encontrados índices de incompatibilidades de 37.7% C, 30% E e 22% c. O TAD com resultado positivo realizado no sangue de cordão está sendo reportado na DHFRN devido as incompatibilidades dos anticorpos irregulares. Entretanto o TAD positivo não está necessariamente correlacionado com a severidade da doença, além disso o teste de antiglobulina humana pode ser negativo em situações de títulos baixos de anticorpos e este resultado não exclui a sensibilização dos eritrócitos. Uma das explicações para este fato é a fraca interação antígeno-anticorpo ou a hemólise intravascular. A taxa de TAD positivo em RN foi de 20.7% em 106 neonatos e o TAI positivo nas mães dos 106 neonatos foi de 22.6%, o primeiro dado apresenta a importância das incompatibilidades de anticorpos irregulares causando a positividade do TAD e a necessidade de EXT em neonatos não pode ser excluída, o segundo dado enfatiza que as mães dos neonatos com TAD positivo, sem incompatibilidades ABO e Rh, devem realizar o TAI para detectar incompatibilidades de subgrupos (Kell, C,c,E,e). Os autores afirmam que a análise de subgrupos com o teste de antiglobulina humana devem ser realizados em mães e neonatos com icterícia e com alto risco de hiperbilirrubinemia após o parto (KARAGOL et al., 2012).

Os autores Karagol et al. (2012) concluem que a PAI de um pequeno grupo de anticorpos é recomendado em mães e crianças com alto risco de hiperbilirrubinemia e DHFRN. O reconhecimento tardio da hemólise e hiperbilirrubinemia dos neonatos pode ser prevenido e fornecido um diagnóstico precoce com intervenções para os neonatos (KARAGOL et al., 2012).

O único estudo observacional sobre o sistema ABO encontrado, pesquisou a taxa de anemia hemolítica em fetos e neonatos por ABO por 6 anos. A população estudada de 27.270 mães e 28.089 RN no período de 2011 a 2017, todas as mães primeiramente foram testadas e utilizaram o TAI e o TAD usado em RN (MATTEOCCI et al., 2018).

Os resultados apresentados por Matteocci et al. (2018) que ABO é a principal incompatibilidade entre mãe e filho, ocorreu em 11% (3000) dos casos, com 72% O/A e 28%

O/B incompatibilidade. Não encontraram correlação significativa entre o TAD e os títulos de anticorpos maternos anti-A ou anti-B. Além disso não apresentou correlação significativa entre a severidade da doença e os títulos maternos (anti-A, anti-B) e o TAD positivo dos RN, embora observaram uma tendência de altos títulos maternos dos bebês sujeitos a tratamento invasivo, com uma média de título 512 comparado a restante casos com 256. Concluíram que A DHFRN por incompatibilidade ABO não é uma situação infrequente e, comparada a DHFRN desencadeada pelo anti-D, é pouco reconhecida por causa da sua maior complexidade de diagnóstico e falta de qualquer possível prevenção. A recomendação italiana para prevenir e tratar a DHFRN é que se realize o TAD em sangue de cordão de todos os neonatos. Observaram que em casos de incompatibilidade ABO o uso combinado de achados clínicos, resultado do TAD e índices eritrocitários são mais benéficos comparado com o uso de TAD sozinho para afirmar sobre o desenvolvimento e severidade da DHFRN (MATTEOCCI et al., 2018).

Os estudos de McAdams et al. (2008), Yousuf et al. (2012) relatam casos envolvendo anticorpos do Sistema Rh e Sistema MNS, o anti-D, anti-S e anti-e, como causadores da doença. A DHFRN severa é desencadeada por anticorpos contra os antígenos D, c, ou K fetais, mas qualquer anticorpo da classe IgG possui a capacidade de atravessar a placenta e ligar-se nos antígenos fetais. No estudo de Yousuf et al. (2012) relata-se que os testes sorológicos para diagnosticar a DHFRN são: TAD utilizando as células vermelhas do neonato, PAI com as células vermelhas do tipo IgG do sangue de cordão e realizado também no soro materno (MCADAMS et al., 2008; YOUSUF et al., 2012).

Este relato de Yousuf et al. (2012) contém uma situação envolvendo o anti-D e anti-S, a presença do anti-D na mãe e recém-nascido após o parto sugere que seja uma resposta a sensibilização previa (como a imunoprofilaxia administrada na 28ª semana de gestação) ou o desenvolvimento de anti-D durante o primeiro trimestre de gravidez. Além disso, realça a importância de uma monitorização regular da PAI em mulheres grávidas, especialmente em mulheres RhD negativo, devido à alta imunogenicidade do antígeno D (YOUSUF et al., 2012).

O relato de caso de McAdams et al. (2008) com o anticorpo anti-e causando a DHFRN, a gestante na segunda gravidez, sem complicações na gestação anterior, sem histórico de transfusão sanguínea, nesta gravidez apresentou PAI negativo no início e pré-natal tranquilo até a 38ª semana de gestação, quando o RN nasceu apresentou anemia e a causa foi investigada, apesar do PAI negativo realizaram o TAD para aloimunização de antígenos menos frequentes e o resultado encontrado foi o anti-e. Assim consideraram que na presença de anemia congênita, recomenda-se aos clínicos considerar obter o TAD independente da tipagem sanguínea ou PAI materno. A terapia com a administração da imunoglobulina tem prevenido uma segunda

transfusão exsanguíneo nesse caso, e o uso seletivo para o tratamento de icterícia devido a aloimunização deve ser considerado após avaliar os riscos e benefícios associados a EXT (MCADAMS et al., 2008).

Outro estudo sobre o Sistema Rh do Zonneveld et al. (2017) pesquisou a prevalência e o potencial hemolítico do anticorpo D materno em mulheres RhD negativo em 4 hospitais do Suriname, e países como esse com poucos recursos, a pesquisa de anticorpos antieritrocitários em gestantes e a profilaxia com a imunoglobulina Rh para mulheres com risco de DHFRN não são uma rotina no pré-natal, e sem essas ações o tratamento fetal ou neonatal torna-se tardio. Os autores neste estudo cross-seccional apresentaram que na primeira pesquisa prospectiva obtiveram a frequência de 8.9% de anticorpos D em que foram detectados em 2.0% em mulheres grávidas pela primeira vez e 11.7% em mulheres RhD negativo e com histórico de outras gestações. Essa frequência encontrada pode ser comparada com a imunização D e a introdução da profilaxia imunoglobulina Rh em países desenvolvidos. Afirmam que o cenário ideal para reduzir os casos de DHFRN, o Suriname deveria firmar o acesso grátis a profilaxia anti-D para mulheres antígeno D negativo no pré-natal e após eventos potencialmente imunizantes, pós-parto e após o nascimento. Portanto recomendam acesso as mulheres a rotina de PAI e administração profilática da imunoglobulina Rh em mulheres com risco de formação do anti-D como parte padronizada do cuidado no pré-natal (ZONNEVELD et al., 2017).

Segundo o Philip e Jain (2015) o pré-natal inclui testes sorológicos como tipagem ABO/Rh e realização do TAI para identificar mulheres Rh negativo e detectar aloimunização materna. A realização do título de anticorpos auxilia no acompanhamento gestacional apresentando: o baixo título aponta que o feto está sendo afetado levemente ou não está sendo afetado, e o alto título de anticorpo alerta que a severidade do processo hemolítico pode estar aumentando (PHILIP; JAIN, 2015).

Os resultados apresentaram que em todos os casos foram encontrados títulos iniciais de TAI baixo nas semanas 12-16 de gestação, mas o mesmo aumenta nas semanas 28-30, ao momento da primeira TIU. Este alto título no TAI no pré-natal foi o fator de risco mais importante em relação ao desfecho fetal/neonatal, afirmando a direta associação do TAI e a severidade da anemia fetal. Os autores consideram que se nenhuma atitude é realizada para corrigir a anemia a progressão ao óbito é inevitável, e o manejo dessa anemia não é possível sem o monitoramento com o ultrassom e TIU guiada, associam também a TIU com o título de TAI no soro materno (PHILIP; JAIN, 2015).

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho os 25 artigos foram buscados nas bases de dados PubMed, BVS e Scopus, foram publicados nos últimos 10 anos, variando de 2008 a 2018, e nenhum dos estudos selecionados foram desenvolvidos no Brasil.

Todos os estudos observacionais obtiveram alta qualidade metodológica (15-22 itens de alta qualidade) conforme a DECLARAÇÃO STROBE, ou seja, apresentaram de 16 a 21 itens. Os relatos de casos obtiveram resultado de no máximo 11 pontos e no mínimo 8 pontos de qualidade metodológica segundo a lista de verificação CARE, em que fornece critérios para apresentar os relatos de casos com precisão, integridade e transparência, ou seja, não avalia qualidade metodológica. Esta revisão não restringiu a pesquisa de artigos em apenas estudos descritivos (relatos de casos) assim pode-se explicar o baixo número deles encontrados, então não se pode afirmar se houve um aumento de relatos de casos de DHFRN desencadeada por anticorpos não ABO e Rh.

Dentro do grupo de estudos observacionais foram encontrados 6 estudos com enfoque de pesquisa de anticorpos não anti-D, 2 estudos observacionais com pesquisa do Sistema MNS, 2 estudos observacionais pesquisando sobre o Sistema Rh, 1 estudo sobre o Sistema ABO e 1 sobre o Sistema Kell. E dentro dos estudos descritivos foram encontrados 4 estudos do Sistema MNS, 3 estudos considerados de outros Sistemas (Anti-Lan, Anti-Jr(a)), 2 estudos do Sistema Kidd, 2 estudos do Sistema Rh, 1 estudo do Sistema Kell e 1 estudo sobre o Sistema Diego.

Evidenciamos nesta revisão que os estudos apresentaram a importância de transfundir unidades de bolsas antígeno Kell negativo em mulheres jovens e em período fértil para reduzir a aloimunização por este anticorpo que vem tornando-se cada vez mais frequente como anticorpo não anti-D desencadeador da DHFRN, como discutido na revisão sistemática, o anti-kell apresentava-se como o anticorpo mais frequente seguido pelo o anti-E e anti-c. Os anticorpos anti-c e anti-kell foram associados com a DHFRN severa. Além disso, quando o estudo não pesquisava o anti-kell na rotina de testes imuno-hematológicos o anti-E aparecia como o anticorpo mais frequente.

Também observamos que tanto para a construção da revisão da literatura como para a revisão sistemática foram encontrados estudos que relataram uma redução de casos da DHFRN desencadeada por anticorpos anti-D após a introdução da administração de imunoglobulina Rh, porém notaram que os casos de aloimunização que permaneceram ocorrendo eram desencadeados por antígenos de outros sistemas sanguíneos além do sistema Rh, ou seja, alterou o perfil de anticorpos envolvidos na DHFRN.

O TAI contribuiu como um instrumento de diagnóstico da DHFRN, foi capaz de detectar anticorpos contra antígenos de vários sistemas sanguíneos, apresentaram o TAI como padrão ouro para a titulação de anticorpos no pré-natal e além disso encontrou-se estudos que recomendaram a sua repetição na 28ª semana de gestação a fim de verificar o aparecimento de outros aloanticorpos ou a conversão para IgG, por exemplo, casos de anticorpos anti-M em que muitas vezes são encontrados em gestantes anti-M IgM. Também apresentaram que a titulação de anticorpos contribuiu como um fator de risco mais importante em relação ao desfecho fetal/neonatal, afirmando a direta associação do TAI com a severidade da anemia fetal.

A PAI foi considerado de extrema importância de realização em todas as gestantes independente da sua tipagem RhD para identificar aloimunização de eritrócitos de outros sistemas sanguíneos também considerados clinicamente significativos, um exemplo citado na revisão é a PAI na maioria das vezes solicitado para mulheres RhD negativo, contribuindo para um diagnóstico tardio da DHFRN, pois as mulheres RhD positivo também podem produzir anticorpos do Sistema Rh (não anti-D) e de outros sistemas sanguíneos que desencadeiam a doença. Outra preocupação demonstrada pelos autores em realizar a PAI tanto em mulheres antígeno RhD negativo e antígeno RhD positivo é que em algum momento o resultado PAI negativo pode tornar-se positivo devido a hemorragia feto-materna comumente ocorrida no terceiro trimestre de gravidez. Além disso um estudo demonstrou que o benefício para as gestantes de saber a sua condição através do PAI é maior e mais importante comparado a ansiedade que é realizar o teste e esperar o resultado.

Concluimos que novos estudos precisam ser desenvolvidos no Brasil sobre a DHFRN para enriquecer ainda mais esta área e esta revisão, sugerimos que realizem pesquisas para complementar este trabalho a fim de pesquisar e comprovar o custo benefício do teste de antiglobulina humana indireto ao solicitar para todas as gestantes pois esta revisão não apresentou como objetivo pesquisar o financiamento do TAI para ser utilizado pela saúde coletiva.

REFERÊNCIAS

AKDAG, Arzu et al. Hydrops Fetalis due to Kell Alloimmunization: A Perinatal Approach to a Rare Case. **Turkish Journal Of Haematology : Official Journal Of Turkish Society Of Haematology**. **Ancara**, p. 72-75. mar. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986772/>>. Acesso em: 13 set. 2018.

ALVES, Vitor Mendonça. Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 34, n. 3, p.1-20, mar. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842012000300012&script=sci_arttext&tlng=pt#end>. Acesso em: 23 nov. 2017.

ATALLAH, Alvaro Nagib; CASTRO, Aldemar Araujo. Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. **Diagnostico & Tratamento**, 1997. p. 20-28. Disponível em: <https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38648632/Revisao_Sistematica_da_Literatura_e_Metanalise.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1541079873&Signature=pVtjog69h8tyPUFZKqNoi0ZHHD4%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DCarrying_Out_or_Commissioning_Reviews_CR.pdf>. Acesso em: 13 set. 2018.

BAIOCHI, Eduardo. Aloimunização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, jun. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000600008#back>. Acesso em: 24 nov. 2017.

BAYA, B. M' et al. The prevalence of red-cell antigens and antibodies in Malawi. **Transfusion Medicine (oxford, England)**. [s. L.], p. 196-199. jun. 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3148.2009.00985.x>>. Acesso em: 13 set. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRETRIZES METODOLÓGICAS elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdfv>. Acesso em: 07 jul. 2018.

BROOKS, Sarah; SQUIRES, Jerry E.. Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-Lan. **Transfusion**. [s. L.], p. 1317-1320. maio 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/trf.12473>>. Acesso em: 10 set. 2018.

CERQUEIRA, Joana D. M. et al. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review. **Journal Of Investigative And Clinical Dentistry**. [s. L.], p. 1-6. jun. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jicd.12363>>. Acesso em: 05 out. 2018.
CIANCIARULLO, Marco Antônio; CECCON, Maria Esther Jurfest; VAZ, Flávio Adolfo Costa. Doença hemolítica neonatal: antígenos e anticorpos envolvidos. **Pediatria**, São Paulo, v. 23, n. 3, p.251-257. 2001.

DAJAK, Slavica; STEFANOVIC, Vedran; CAPKUN, Vesna. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening (CME). **Transfusion**. [s. L.], p. 1380-1388. jul. 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1537-2995.2010.03006.x>>. Acesso em: 7 set. 2018.

FERREIRA, Ângela Melgaço. **Imuno-hematologia laboratorial**. Brasília: Editora Ms, 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/imuno_hematologia_laboratorial.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2017.

FIGUEROA, D.. The Diego blood group system: a review. **Immunoematology**, Washington, Dc, v. 29, n. 2, p.73-81. 2013. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/b6e8/12c3a6375519388f09529492ac0e4c76a2da.pdf#page=31>>. Acesso em: 13 set. 2018.

FRANÇA, Camila Farias. **DOENÇA HEMOLÍTICA DO FETO E RECÉM-NASCIDO, PROVOCADA POR ANTICORPOS NÃO ANTI-D, NÃO ANTI- ABO**. 2014. 33 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina de Marília, Marília, 2014.

GAGNIER, Joel J et al. As diretrizes da CARE: desenvolvimento de diretrizes para relatórios de casos clínicos baseados em consenso. **Journal Of Medical Case Reports**. [s. L.], p. 223-230. set. 2013. Disponível em: <<https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-7-223>>. Acesso em: 10 out. 2018.

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 23, p.183-184, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v23n1/2237-9622-ress-23-01-00183.pdf>>. Acesso em: 07 jul. 2018

GEAGHAN, Sharon Markham. Diagnostic Laboratory Technologies for the Fetus and Neonate with Isoimmunization. **Seminars In Diagnostic Pathology**. [s. L.], p. 148-154. jun. 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000511000383#bib8>>. Acesso em: 30 out. 2018.

GOLDMAN, Mindy et al. The prevalence of anti-K in Canadian prenatal patients. **Transfusion**. [s. L.], p. 1486-1491. jun. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/trf.13151>>. Acesso em: 11 set. 2018.

GÜNDÜZ, Eren et al. Incidence of red-cell alloimmunization due to non anti-D antibodies during pregnancy: An experience from Turkey. **Transfusion And Apheresis Science**. [s. L.], p. 261-263. dez. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951647>>. Acesso em: 11 out. 2018.

HAAS, M. de. Triagem pré-natal. **Isbt Science Series**, Amsterdã, v. 8, n. 1, p.6-10, jun. 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/voxs.12001/full?wo11URL=/doi/10.1111/voxs.12001/full@ionCode=BR-SC&identityKey=d7b82b94-f82d-4f7b-9661-edce9ec40970>>. Acesso em: 22 nov. 2017.

HAAS, M. de; THURIK, F. F.; KOELEWIJN, J.m.. Haemolytic disease of the fetus and newborn. **The International Journal Of Transfusion On Medicine**. [s.i], p. 99-113. jan. 2015.

HOCHMAN, Bernardo et al. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirurgica Brasileira*, [s.l.], v. 20, n. 2, p.2-9, 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-86502005000800002>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502005000800002>. Acesso em: 13 set. 2018.

J, White et al. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. **Official Journal Of The British Blood Transfusion Society**.p. 246-263. Agosto. 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tme.12299/full>>. Acesso em: 24 nov. 2017.

JENS, Eduardo; PAGLIARINI, Thiago; NOVARETTI, Marcia C. Z.. Sistema de grupo sanguíneo Duffy: Biologia e prática transfusional. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s. L.], v. 27, n. 2, p.110-119. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n2/v27n2a11>>. Acesso em: 08 out. 2018.

JETHAVA, Ashif; OLIVARES, Esperanza; SHARIATMADAR, Sherry. A Case of Hemolytic Disease of the Newborn due to Di (a) Antibody. **Case Reports In Pediatrics**. [s. L.], p. 1-3. nov. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670644/>>. Acesso em: 13 set. 2018.

KARAGOL, Belma Saygili et al. Hemolytic disease of the newborn caused by irregular blood subgroup (Kell, C, c, E, and e) incompatibilities: Report of 106 cases at a tertiary-care centre. **American Journal Of Perinatology**. [s. L.], p. 449-454. mar. 2012. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hemolytic+disease+of+the+newborn+caused+by+irregular+blood+subgroup+\(Kell%2C+C%2C+c%2C+E%2C+and+e\)+incompatibilities%3A+Report+of+106+cases+at+a+tertiary-care+centre](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hemolytic+disease+of+the+newborn+caused+by+irregular+blood+subgroup+(Kell%2C+C%2C+c%2C+E%2C+and+e)+incompatibilities%3A+Report+of+106+cases+at+a+tertiary-care+centre)>. Acesso em: 15 set. 2018.

KIM, Hyungsuk et al. Hemolytic disease of the newborn associated with anti-Jra alloimmunization in a twin pregnancy: the first case report in Korea. **The Korean Journal Of Laboratory Medicine**. [s. L.], p. 511-515. out. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890084>>. Acesso em: 10 out. 2018.

KOELEWIJN, J.m. et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. **Immunohematology**. [s. L.], p. 941-952. maio 2008. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1537-2995.2007.01625.x>>. Acesso em: 10 out. 2018.

KOELEWIJN, Jm et al. Women's attitude towards prenatal screening for red blood cell antibodies, other than RhD. **BMC Pregnancy And Childbirth**. [s.i], p. 1-14. nov. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2605433/>>. Acesso em: 07 set.2018.

LI, Lin et al. Prenatal treatment of severe fetal hemolytic disease due to anti-M alloimmunization by serial intrauterine transfusions. **Taiwanese Journal Of Obstetrics & Gynecology**. [s. L.], p. 379-381. jun. 2017. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S102845591730092X?via%3Dihub>>.
Acesso em: 13 set. 2018.

MACHADO, Isabela Nelly; BARINI, Ricardo. Doença Hemolítica Perinatal: Aspectos Atuais. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 1, n. 15, p.69-74, fev. 2006. Disponível em: <<https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1137/1112>>. Acesso em: 09 out. 2018.

MALONO, José; NABAIS, Isabel. **Doença Hemolítica do Recém-Nascido.2004**. Disponível em: <http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos_Nacionais_Neonatologia_2004/Doenca_Hemolitica_RecemNascido.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2017.

MALTA, Monica et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista Saúde Pública**, [s. L.], v. 3, n. 44, p.559-565, mar. 2010. Disponível em: <https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE_translation_portuguese_Commentary_Malta_RevSaudePublica_2010_checklist.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.

MARANHO, Caroline Klein. **PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IRREGULARES EM GESTANTES ATENDIDAS EM SERVIÇOS PÚBLICOS DA HEMORREDE DE SANTA CATARINA.2016**. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

MASUMOTO, Akio et al. Successful Management of Anti-Jra Alloimmunization in Pregnancy: A Case Report. **Gynecologic And Obstetric Investigation**. [s. L.], p. 81-83. nov. 2009.

MATTEOCCI, A. et al. Retrospective analysis of HDFN due to ABO incompatibility in a single institution over 6 years. **Transfusion Medicine (oxford, England)**. [s. L.], p. 1-4. jan. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tme.12512>>. Acesso em: 13 set. 2018.

MAYNE, K.m. et al. The significance of anti-Kell sensitization in pregnancy. **Clinical & Laboratory Haematology**. [s. L.], p. 379-385. abr. 1990.

MCADAMS, Rm et al. Severe hemolytic disease of the newborn from anti-e. **Journal Of Perinatology : Official Journal Of The California Perinatal Association**. [s. L.], p. 230-232. mar. 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/7211897>>. Acesso em: 13 set. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Org.). **ATENÇÃO AO PRÉ-NATAL DE BAIXO RISCO**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/6536378/4175300/23CAP32_prenatal.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2018.

MITTAL, Kshitija et al. Clinical Significance of Rare Maternal Anti Jk(a) Antibody. **Indian Journal Of Hematology & Blood Transfusion : An Official Journal Of Indian Society Of**

Hematology And Blood Transfusion. [s. L.], p. 497-499. dez. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074971/>>. Acesso em: 13 set. 2018

PEIXOTO, Sérgio. **Manual de assistência pré-natal**. 2. ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2014. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais_Novos/Manual_Pre_natal_25SET.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2017

PHILIP, J.; JAIN, Neelesh. Antenatal Maternal Serum IAT Titer and Fetal Outcome in Rh Isoimmunized Pregnancies. **Indian Journal Of Hematology & Blood Transfusion** : An Official Journal Of Indian Society Of Hematology And Blood Transfusion. [s. L.], p. 137-141. mar. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275527/>>. Acesso em: 13 set. 2018.

RAGUZ, Marjana Jerkovic et al. The Incidence and Effects of Alloimmunization in Pregnancy During the Period 2000 - 2013. **Geburtshilfe Und Frauenheilkunde.** [s.i.], p. 780-785. abr. 2017.

RIERA, Rachel; ABREU, Mirhelen Mendes de; CICONELLI, Rozana Mesquita. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 46, p.8-11, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46s1/a03v46s1.pdf>>. Acesso em: 07 jul. 2018.

RINGRESSI, Alvaro et al. Anti-U alloimmunisation in a pregnant woman from Niger. **Blood Transfusion.** [s. L.], p. 221-224. abr. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320784/>>. Acesso em: 10 set. 2018.

SOUSA, Marcos R. de; RIBEIRO, Antonio Luiz P.. Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 92, p.241-251, mar. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v92n3/13.pdf>>. Acesso em: 07 jul. 2018.

STETSON, Bethany; SCRAPE, Scott; MARKHAM, Kara Beth. Anti-M Alloimmunization: Management and Outcome at a Single Institution. **Ajp Reports.** [s. L.], p. 205-210. out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699904/>>. Acesso em: 13 set. 2018.

THAKRAL, Beenu et al. Hemolytic disease of newborn due to anti-Jk b in a woman with high risk pregnancy. **Transfusion And Apheresis Science : Official Journal Of The World Apheresis Association : Official Journal Of The European Society For Haemapheresis.** [s. L.], p. 41-43. ago. 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147305021000090X?via%3Dihub>>. Acesso em: 13 set. 2018.

VANDENBROUCKE, Jan P et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. **Plos Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 10, p.297-305, 16 out. 2007. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0040297#abstract0>>. Acesso em: 07 set. 2018.

WESTHOFF, Connie M.. The structure and function of the Rh antigen complex. **Seminars In Hematology**. Wb Saunders, p. 42-50. jan. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1831834/>>. Acesso em: 07 abr. 2018.

YASUDA, Hiroyasu et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M: a case report and review of the Japanese literature. **Transfusion Medicine Reviews**. [s. L.], p. 1-6. jan. 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887796313000655?via%3Dihub>>. Acesso em: 11 set. 2018.

YOUSUF, Rabeya et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-D and anti-S alloantibodies: a case report. **Journal Of Medical Case Reports**. [s. L.], p. 71-73. fev. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299637/>>. Acesso em: 13 set. 2018.

ZONNEVELD, R. et al. D antibodies in pregnant women in multiethnic Suriname: the observational RheSuN study. **Transfusion**. [s. L.], p. 2490-2495. maio 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/trf.14235>>. Acesso em: 13 set. 2018.

ZWINGERMANN, Rhonda et al. Alloimmune Red Blood Cell Antibodies: Prevalence and Pathogenicity in a Canadian Prenatal Population. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada**. [s. L.], p. 784-790. set. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1701216315301481?via%3Dihub>>. Acesso em: 07 set. 2018.

APÊNDICE A – TABELA COM INFORMAÇÕES DOS 25 ESTUDOS SELECIONADOS

Autor	Ano de publicação	Origem	Desenho do estudo	Participantes	Instrumentos para coleta de dados
Zwingerman et al.	2015	Netherlands =Holanda:	Estudo observacional de prevalência	638 grávidas	Tipagem ABO e Rh; Fenotipagem de antígenos; identificação de anticorpos, titulação de anticorpos através do TAI; TAD em RN.
Philip e Jain	2015	Índia	Estudo observacional	42 casos	Tipagem ABO e Rh; TAI com titulação e confirmação do anti-D usando painel de 11 hemácias e ultrassom
Zonneveld et al.	2017	República do Suriname	Estudo observacional, Cross seccional	283 grávidas	Tipagem ABO e Rh; PAI através do TAI em gestantes e TAD em RN
Li et al.	2017	China	Estudo descritivo	-----	PAI; titulação de anticorpos; tipagem ABO e Rh; Fenotipagem de antígenos
Baya et al	2010	Inglaterra	Estudo observacional de prevalência	1000 pacientes incluindo no pré-natal	PAI; identificação de anticorpos; Fenotipagem de antígenos Rh, Kell, ABO e Rh.
Ringressi et al.	2012	Itália	Estudo descritivo	-----	TAI, TAD, identificação do anticorpo, fenotipagem de antígenos maternos
Masumoto et al.	2010	Suíça	Estudo descritivo	-----	TAI, tipagem ABO, Rh, TAD e ultrassom.
Karagol et al.	2012	Não informado	Estudo observacional	106 RN e mães	Tipagem sanguínea ABO, Rh, TAD, TAI
Gündüz et al.	2010	Inglaterra	Estudo observacional de incidência	535 grávidas	TAI, PAI, identificação de anticorpos.

Stetson, Scrape e Markham	2017	Estados Unidos	Estudo observacional retrospectivo	146 mulheres e 195 grávidas	TAI, pesquisa antígeno paterno, TAD, PAI, identificação de anticorpo, titulação do anticorpos anti-M.
Goldman et al.	2015	Estados Unidos	Estudo observacional de prevalência	390.193 grávidas	Tipagem sanguínea ABO, Rh; PAI; Identificação de anticorpos.
Matteocci et al.	2018	Inglaterra	Estudo observacional retrospectivo	27.270 mães e 28.089 RN	Tipagem sanguínea ABO, Rh, TAI, TAD, eluato.
Raguz et al	2017	Alemanha	Estudo observacional de incidência	18.800 grávidas	Tipagem sanguínea ABO, Rh; PAI; identificação e titulação de anticorpos; TAD
Mittal et al.	2016	Índia	Estudo descritivo	-----	Tipagem sanguínea ABO, Rh; PAI; identificação de anticorpos
McAdams et al.	2008	Estados Unidos	Estudo Descritivo	-----	Tipagem ABO, Rh; PAI; Identificação de anticorpos; TAD
Thakral et al.	2010	Inglaterra	Estudo Descritivo	-----	PAI; Identificação de anticorpos; TAD; Eluato;
Yousuf et al.	2012	Inglaterra	Estudo Descritivo	-----	TAD; Eluato; TAI; PAI; Identificação e titulação de anticorpos;
Jethava, Olivares e Shariatmadar	2015	Estados Unidos	Estudo Descritivo	-----	Tipagem sanguínea ABO, Rh; TAD; Eluato; PAI; Identificação de anticorpos; TAI.
Kim et al.	2010	Coreia do Sul	Estudo Descritivo	-----	Tipagem sanguínea ABO, Rh; PAI; Identificação de

					anticorpos; TAI; TAD;
Brooks e Squires	2014	Estados Unidos	Estudo Descritivo	-----	Tipagem sanguínea ABO, Rh; PAI; Identificação e titulação de anticorpos; TAD; Eluato
Yasuda et al.	2014	Estados Unidos	Estudo Descritivo	-----	Tipagem sanguínea ABO, Rh; fenotipagem MNS; PAI; TAI; Identificação e titulação de anticorpos; TAD.
Arora et al.	2015	Índia	Estudo Descritivo	-----	Tipagem sanguínea ABO, Rh; PAI; Identificação de anticorpos; TAI; TAD;
Akdag et al.	2012	Turquia	Estudo Descritivo	-----	Tipagem sanguínea ABO, Rh; PAI; TAI; Identificação de anticorpos.
Koelewijn et al.	2008	Inglaterra	Estudo observacional de caso-control	250 grávidas	PAI; Identificação de anticorpos; Questionários de comportamento, conhecimento sobre os anticorpos antieritrocitários .
Dajak, Stefanovic e Capkun	2011	Estados Unidos	Estudo Observacional de Coorte	355 grávidas	PAI; Identificação e titulação de anticorpos; Tipagem sanguínea ABO, Rh; TAD; Eluato.

ANEXO A – PESQUISA DA QUESTÃO NAS BASES DE DADOS

Welcome to the CRD Database [Sign in](#) | [Register](#)

Search results [0 hits] **Selected records [0 hits]**

Any field ▾ OR ▾

Title ▾ what are the evidences and releva OR ▾

Author ▾

Record date to

Publication year ▾ to ▾

DARE CRD assessed review (bibliographic)
 CRD assessed review (full abstract)
 Cochrane review
 Cochrane related review record

NHS EED CRD assessed economic evaluation (bibliographic)
 CRD assessed economic evaluation (full abstract)

HTA HTA in progress
 HTA published

Results for: (what are the evidences and relevance found on scientific literature about Coombs test utilization in positive Rh factor pregnant women?):TI

We found no results using that search.

Produced by the Centre for Reviews and Dissemination Copyright © 2018 University of York

[FOLLOW US ON twitter](#)



Portal Regional da BVS
Informação e Conhecimento para a Saúde

Home > Pesquisa > what are the evidences and relevance found on scientific literature about Coombs test util... (0)

what are the evidences and relevance found on scientific literatu Título, resumo, assunto ▾

|

Não foram encontrados documentos para sua pesquisa



Portal Regional da BVS
Informação e Conhecimento para a Saúde

Home > Pesquisa > Qual a relevância e evidências na literatura sobre a utilização do teste de Coombs em ... (0)

Qual a relevância e evidências na literatura Título, resumo, as: ▾

|

Não foram encontrados documentos para sua pesquisa

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed Search

Create alert Advanced Help

- Article types
 - Clinical Trial
 - Review
 - Customize ...
- Text availability
 - Abstract
 - Free full text

Search results

Items: 0

i No documents match your search terms

Search details

```
evidences[All Fields] AND
relevance[All Fields] AND ("science"
[MeSH Terms] OR "science"[All
Fields] OR "scientific"[All Fields])
AND ("publications"[MeSH Terms] OR
```

Wiley Online Library



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Log in / Register

Search

Search Manager

Medical Terms (MeSH)

Browse

Go Save

[Search Limits](#)

[Search Help](#)

(Word variations have been searched)

[Add to Search Manager](#)

Clear

All Results (0)

- Cochrane Reviews (0)
 - All
 - Review
 - Abstract

Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 7 of 12, July 2018

Issue *updated daily* throughout month

There are 0 results from 0 records for your search on 'what are the evidences and relevance found on scientific literature about Coombs test utilization in positive Rh factor pregnant women?' in Title, Abstract, Keywords'

ANEXO B – DECLARAÇÃO STROBE

Lista de pontos essenciais que devem descrever-se na publicação de estudos observacionais

	Ponto	Recomendação
Título e Resumo	1	(a) Indique, no título e no resumo, o desenho do estudo com um termo habitualmente usado (b) disponibilize no resumo uma sinopse informativa e equilibrada do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/ /fundamentos	2	Explique as razões e os fundamentos científicos para a realização da investigação
Objectivos	3	Indique os objectivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-estabelecidas
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente no princípio do documento os elementos chave do desenho do estudo
Contexto	5	Descreva o contexto, os lugares e as datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e colheita de dados
Participantes	6	(a) <i>Estudos de coorte</i> : apresente os critérios de elegibilidade, assim como as fontes e o método de selecção dos participantes. Especifique os métodos de acompanhamento. <i>Estudos de caso-controlo</i> : Apresente os critérios de elegibilidade assim como as fontes e o processo de diagnóstico dos casos e os métodos de selecção dos controlos. Disponibilize as razões para a selecção dos casos e dos controlos. <i>Estudos transversais</i> : Apresente os critérios de elegibilidade assim como as fontes e os métodos de selecção dos participantes (b) <i>Estudos de coorte</i> : nos estudos emparelhados, disponibilize os critérios para o emparelhamento e o número de participantes expostos e não expostos. <i>Estudos de casos e controlos</i> : nos estudos emparelhados, disponibilize os critérios para o emparelhamento e o número de controlos por cada caso
Variáveis	7	Defina claramente todas as variáveis: de resposta, exposições, preditivas, de confusão e modificadoras do efeito. Se aplicável, apresente os critérios de diagnóstico.
Fontes de dados/ /medidas	8*	Para cada variável de interesse, forneça as fontes de dados e os detalhes dos métodos de avaliação (medida). Se existir mais que um grupo, especifique a comparabilidade dos processos de medida.
Vieses	9	Especifique todas as medidas adoptadas para contrariar potenciais fontes de viés
Tamanho amostral	10	Explique como se determinou o tamanho amostral
Variáveis quantitativas	11	Explique como se trataram as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, explique que grupos se definiram e porquê.
Métodos estatísticos	12	(a) Especifique todos os métodos estatísticos incluindo os usados para controlar factores de confundimento (b) Especifique todos os métodos utilizados para analisar subgrupos e interações (c) Explique o tratamento dos dados ausentes (<i>missing data</i>) (d) <i>Estudo de coortes</i> : se aplicável, explique como foram abordadas as perdas de acompanhamento <i>Estudo de casos-controlos</i> : se aplicável, explique como se emparelharam os casos e os controlos

Estudos transversais: se aplicável, especifique como se leva em consideração na análise a estratégia de amostragem

(e) Descreva as análises de sensibilidade

Resultados		
Participantes	13	(a) Descreva o número de participantes em cada fase do estudo; por exemplo números dos participantes potencialmente elegíveis, os analisados para serem incluídos, os confirmados elegíveis, os incluídos no estudo, os que tiveram um acompanhamento completo e efectivamente analisados (b) Descreva as razões da perda de participantes em cada fase (c) Considere o uso de um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14	Descreva as características dos participantes no estudo (por ex ^o demográficas, clínicas, sociais) e a informação sobre as exposições e os possíveis factores de confusão (b) Indique o número de participantes com dados ausentes em cada variável de interesse (c) <i>Estudos de coortes</i> : resuma o período de acompanhamento (por ex ^o média e total)
Dados das variáveis	15*	<i>Estudos de coortes</i> : descreva o número de eventos-resultado, ou medidas-resumo ao longo do tempo <i>Estudos caso-controlo</i> : descreva o número de participantes em cada categoria de exposição, ou disponibilize medidas-resumo de exposição <i>Estudos transversais</i> : descreva o número de eventos-resultado, ou disponibilize medidas-resumo
Resultados principais	16	Disponibilize estimativas não ajustadas e, se aplicável, ajustadas por factores de confusão, assim como a sua precisão (por ex ^o intervalos de confiança de 95%). Especifique os factores de confusão pelos quais se ajusta e as razões para incluí-los (b) Se categoriza variáveis contínuas, descreva os pontos de corte (c) Se for pertinente, pondere acompanhar as estimativas de risco relativo com estimativas de risco absoluto para um período de tempo relevante
Outras análises	17	Descreva outras análises efectuadas (de subgrupos, interacções ou análises de sensibilidade)
Discussão		
Resultados chave	18	Resuma os resultados principais dos objectivos do estudo
Limitações	19	Discuta as limitações do estudo, tendo em conta possíveis fontes de viés ou imprecisão. Discuta tanto sobre a direcção como sobre a magnitude de qualquer possível viés.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação global prudente dos resultados considerando os objectivos, as limitações, a multiplicidade de análise, os resultados de estudos similares e outras provas empíricas relevantes.
Generalização	21	Discuta a possibilidade de generalizar os resultados (validade externa)
Outra informação		
Financiamento	22	Especifique o financiamento e o papel dos patrocinadores do estudo e, se aplicável, do estudo prévio em que se baseia o presente estudo.

* Descreva essas informações separadamente para casos e controlos em estudos de caso-controlo e para grupos de expostos e não expostos, em estudos de coorte ou estudos transversais.



Lista de verificação CARE (2013) de informações a serem consideradas durante a redação de um relato de caso



Tópico	Item	Descrição do item da lista de verificação	Redigido na página
Título	1	As palavras "relato de caso" devem aparecer no título junto a parte que apresente maior interesse.	
Palavras-chave	2	Os elementos chave do relato em questão em 2 – 5 palavras.	
Resumo	3a	Introdução — O que é único deste caso? O que adiciona de novo à literatura médica?	
	3b	Os principais sintomas do paciente e os achados clínicos importantes.	
	3c	Os principais diagnósticos, intervenções terapêuticas e resultados.	
	3d	Conclusão — Quais são as principais lições extraídas deste caso?	
Introdução	4	Breve resumo dos antecedentes deste caso com referência à literatura médica pertinente.	
Informação do paciente	5a	Informação demográfica (como idade, sexo, etnia, profissão).	
	5b	Principais sintomas do paciente (suas principais queixas).	
	5c	Histórico médico, familiar e psicosocial incluindo comorbidades e informação genética relevante.	
	5d	Intervenções passadas relevantes e seus resultados.	
Achados clínicos	6	Descrever os achados relevantes do exame físico (EF).	
Cronograma	7	Descreva os marcos importantes relacionados ao seu diagnóstico e intervenções (tabela ou figura).	
Avaliação diagnóstica	8a	Métodos diagnósticos (tais como EF, exames laboratoriais, imagenológicos, questionários).	
	8b	Desafios ao diagnóstico (tais como os de ordem financeira, linguística ou cultural).	
	8c	Raciocínio diagnóstico, incluindo outros diagnósticos considerados.	
	8d	Características do prognóstico (tais como o estadiamento em oncologia) quando aplicáveis.	
Intervenção terapêutica	9a	Tipos de intervenção (tais como farmacológica, cirúrgica, preventiva, autopaliativa).	
	9b	Administração da intervenção (tais como dose, concentração, duração).	
	9c	Mudanças na intervenção (com justificativa).	
Seguimento clínico e resultados	10a	Resultados avaliados pelo médico e pelo paciente (quando apropriados).	
	10b	Resultados importantes dos testes do seguimento.	
	10c	Adesão à intervenção e tolerância a mesma (como esta foi avaliada).	
	10d	Eventos adversos e imprevistos.	
Discussão	11a	Discussão dos pontos fortes e limitações na condução do caso.	
	11b	Discussão da literatura médica relevante.	
	11c	Justificativas para a conclusão (incluindo a avaliação das possíveis causas).	
	11d	As principais lições que podem ser extraídas deste relato de caso.	
Perspectiva do paciente	12	O paciente compartilhou sua perspectiva ou experiência (quando apropriado).	
Termo de consentimento informado	13	O paciente entregou o termo de consentimento informado? Por favor providenciar quando solicitado.	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

