

IMPORTÂNCIA DO FATOR Rh NAS TRANSFUSÕES DE SANGUE (*)

OSWALDO MELLONE

Chefe do Serviço de Transfusão do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

Sabe-se de experiências já clássicas em Imunologia, que a injeção de glóbulos sanguíneos de um animal em outro, pôde fazer surgir no sôro deste, anticorpos que aglutinarão aqueles glóbulos posteriormente. Assim foi feito no coelho e na cobaia com os glóbulos do *Macacus Rhesus*, obtendo-se um sôro capaz de aglutinar as hemácias desse macaco. Esse sôro aglutinante para as hemácias do Rhesus foi posto em presença de glóbulos humanos por Wiener e Landsteiner (14) e, com grande surpresa, verificou-se que os glóbulos de cerca de 85 a 87% dos individuos da raça branca comportam-se como os glóbulos do macaco quando em presença do sôro anti-Rhesus obtido daquela maneira. Surgiu assim, ao lado dos aglutinogênios conhecidos, um outro fator aglutinavel, o aglutinogênio ou fator Rh, existindo independentemente daqueles, pois sua frequência é a mesma nos diferentes tipos sanguíneos, havendo apenas variações nitidas segundo as raças (8). Os portadores desse aglutinogênio são chamados *Rh positivos* e aqueles desprovidos dele são os *Rh negativos*.

A descoberta do fator Rh tomou extraordinario interesse quando foi demonstrado que esse novo aglutinogênio pôde comportar-se como antígeno, provocando no organismo daqueles que não o possuem, o aparecimento de anticorpos capazes de aglutinar as hemácias humanas Rh positivas.

A introdução desse aglutinogênio nos individuos Rh negativos pode ocorrer de dois modos: (1) transfusão de sangue Rh positivo e (2) presença de fêto Rh positivo no utero de gestante Rh negativa. No primeiro caso, as transfusões repetidas de sangue Rh positivo podem provocar no organismo Rh negativo, o aparecimento de aglutini-

(*) Aula do Curso sobre Rh, promovido pelo Departamento Científico do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz, em fevereiro de 1947.

nas anti-Rh que, em transfusões posteriores, determinarão reações hemolíticas de maior ou menor gravidade pela aglutinação e posterior hemolise do sangue transfundido. No periodo gravídico, as mulheres Rh negativas, portadoras de feto Rh positivo, recebem do sangue fetal o aglutinogênio Rh, produzindo em resposta as aglutininas especificas para esse fator, predispondo o organismo materno a graves reações de transfusão ao receber sangue portador daquele aglutinogênio. Por outro lado, as aglutininas anti-Rh provocadas pelo sangue fetal no organismo materno poderão atuar sobre as celulas do próprio feto, determinando abortamentos repetidos, partos prematuros e fetos portadores de eritroblastose fetal. Nas mulheres grávidas Rh negativas portadoras de fetos Rh positivos e submetidas a transfusões de sangue Rh positivo associam as duas maneiras de introdução do antígeno, havendo assim maior probabilidade de formação dos anticorpos.

Tendo em mente esses conhecimentos, seria logico exigir, ao lado das provas comuns para os grupos sanguíneos, a determinação sistemática do fator Rh em todos os doentes que vão ser submetidos a transfusões de sangue e, por outro lado, dever-se-ia esperar, pelo menos teoricamente, maior número de reações por incompatibilidade ao fator Rh, porquanto os individuos que constituem o grupo dos 15% Rh negativos, são quasi sempre submetidos a transfusões de sangue Rh positivo, dada a grande incidencia dos portadores desse aglutinogênio. Igualmente, o número de casos de eritroblastose fetal fica muito abaixo da incidencia prevista teoricamente, indicando em ambos os casos, que a sensibilização do organismo Rh negativo pelo antígeno introduzido pelas transfusões de sangue ou pelo sangue do feto, se processa apenas em um pequeno número de casos, dependendo de fatores ainda não bem identificados no momento atual. Apesar disso, necessário se torna difundir a pratica da determinação do fator Rh nas transfusões de sangue, afim de tornar ainda mais reduzido o número de reações hemolíticas determinadas pela ação dos anticorpos do soro sanguíneo do doente sobre as hemácias do doador.

Na impossibilidade de instituir a determinação sistemática do fator Rh em todos os doentes que vão ser submetidos a transfusões de sangue, pelo menos em quatro ocasiões deverá o médico pensar naquele aglutinogênio:

1.º) *Todo o individuo que vai ser submetido a tratamento prolongado pelas transfusões de sangue, deverá ser submetido à determinação do fator Rh e, sendo Rh negativo, deverá receber somente sangue compatível, Rh negativo.* Como dissemos anteriormente, a sensibilização do individuo Rh negativo ao fator Rh ocorre quando se praticam transfusões repetidas de sangue Rh positivo, surgindo então no soro do receptor os anticorpos responsáveis pelas reações hemolíticas.

ticas. Quando não ha possibilidade de determinar os Rh dos doadores e do receptor, ha autores que aconselham, afim de evitar essa sensibilização, o uso de transfusões volumosas em pequeno intervalo, de modo a não permitir ao organismo, tempo suficiente para resposta ao estímulo antigenico. Infelizmente essa pratica tambem pôde falhar porquanto já têm sido registrados alguns casos, raros na verdade, em que a sensibilização se processou depois de um número muito pequeno de transfusões. Howell e Hobbs (6), por exemplo, descrevem uma reação grave em um paciente que recebera apenas duas transfusões seis anos antes, a primeira bem tolerada e a segunda já seguida de calafrios intensos e febre. A terceira transfusão, realizada seis anos depois das duas anteriores, foi seguida de calafrios intensos, febre, ictericia e anúria. Pesquisas sorologicas posteriores demonstraram tratar-se de individuo Rh negativo contendo elevado teôr de aglutininas antiRh no sôro sanguíneo.

A mesma critica cabe à prova biologica de Wiener proposta como meio de evitar a reação hemolítica pelo fator Rh quando não ha possibilidade de se proceder à sua determinação e ha suspeita de sua interferencia por se tratar de individuo com antecedentes de reações postransfusionais ou mulher com antecedentes obstetricos sugerindo a sensibilização ao fator Rh. Wiener, Silverman e Aronson (15) aconselham injetar 50 cm³ de sangue do doador, prévia retirada de amostra do sangue do receptor. Uma hora depois, retiram nova amostra de sangue do doente e comparam com a amostra anterior. Determinando o indice icterico das amostras colhidas antes e depois dessa pequena transfusão de prova, já é possivel constatar a hémolise do sangue doado, podendo ocorrer simultaneamente sintomas clínicos de incompatibilidade sanguínea. Passada a primeira hora e si o caso permite maior espera, injetam nova quantidade identica à anterior e repetem a comparação colorimetrica do plasma ao fim da segunda hora, realizando então a transfusão volumosa, si nada ocorreu de anormal. A prova pôde falhar porque ha vasos de incompatibilidade ao fator Rh em que a ação das aglutininas é muito lenta, processando-se a hemolise depois de algumas horas da transfusão, tornando sem valor a prova biologica. Além disso, na hipótese do doente ser Rh negativo, êle poderá ser sensibilizado no decorrer da prova ou, pelo menos, receber os primeiros estímulos que, repetidos, vão imunizar o organismo contra o fator Rh.

A conclusão pratica que se tira desses conhecimentos é o unico meio seguro de evitar os acidentes determinados pelo fator Rh é a sua determinação em todos os doentes que vão ser submetidos a transfusões de sangue, injetando-se sómente sangue compativel Rh negativo nos individuos cujos glóbulos vermelhos não possuem aquele aglutinogênio.

A reação hemolítica determinada pela incompatibilidade ao fator Rh pôde apresentar um quadro dramático semelhante à reação que se segue quando o médico classifica erradamente os grupos sanguíneos. Assim, no decorrer da transfusão ou logo depois de terminada, o doente sente-se angustiado, apresenta-se cianótico, dispneico, queixando-se de opressão precordial e dores lombares intensas. Seguem-se náuseas, vômitos, oligúria que marcha para anúria nos casos fatais e icterícia, decorrente da intensa hemólise dos glóbulos doados. Outras vezes a reação é mais leve, podendo ser interpretada como reação provocada por substâncias pirogênicas, isto é, meia hora depois de realizada a transfusão, instalam-se calafrios e elevação da temperatura. Com o progredir do número das transfusões no mesmo doente, as reações vão se repetindo seguidamente e tornando-se cada vez mais graves, o que se explica pela somação do efeito do antígeno Rh repetidamente introduzido no organismo do receptor, provocando elevação progressiva do teor de aglutininas anti-Rh. Por esse motivo, Young e Kariher (16) aconselham incluir a determinação do fator Rh entre as provas de investigação das causas que provocam reações repetidas em um determinado paciente, porquanto, na hipótese de serem elas provocadas pelo fator Rh, a sua determinação impedirá o aparecimento de reações mais graves em transfusões posteriores.

A propósito da determinação do fator Rh logo em seguida a transfusões volumosas, convém ter em mente a possibilidade de ser o sangue do doente erradamente classificado como Rh positivo, pela ação do soro anti-Rh sobre as células Rh positivas doadas, sobreviventes na circulação do receptor. Drummond, Taylor e Edwards (4) referem um caso em que a paciente após três transfusões foi erradamente classificada como Rh positiva pela aglutinação dos glóbulos provenientes de doadores Rh positivos e sobreviventes na circulação do doente. Realizaram outras transfusões na mesma paciente, sempre seguidas de reações progressivamente mais intensas, esclarecendo-se a sua natureza quando foi possível determinar com exatidão o fator Rh e a existência de aglutininas anti-Rh no soro sanguíneo. As melhoras do quadro clínico e hematológico sómente se registraram quando a paciente foi submetida a transfusões de sangue Rh negativo.

Outro fato curioso para o qual devemos chamar a atenção é que em alguns indivíduos Rh negativos a hemólise do sangue Rh positivo pôde se processar sem sintomas clínicos apreciáveis. As aglutininas anti-Rh destroem rapidamente os glóbulos doados sem exteriorização alarmante, podendo haver apenas discreta icterícia ao fim de uma série de transfusões e o que leva à suspeita de incompatibilidade entre doador e receptor é o fato do doente não se beneficiar com as transfusões, isto é, a anemia contínua intensa e até mesmo se agrava apesar de repetidas transfusões, porque as hemácias doadas, ao em vez de

permanecerem até 100 dias no organismo receptor como é a duração estabelecida para o sangue fresco, permanecem apenas 3-4 dias, sendo rapidamente destruídas. Entre nós, existem observações de Pasqualin e Ottensooser (13) e Faria (5) de casos ocorridos sobretudo em crianças que, submetidas a numerosas transfusões para correção de anemia, não colhiam resultado algum da terapêutica instituída; pelo contrário, agravavam-se as condições gerais das crianças que destruíam rapidamente os glóbulos transfundidos. Verificada a interferência do fator Rh, transfundidas depois com sangue Rh negativo, dava-se o restabelecimento rápido dos pacientes pela correção da anemia.

Na Inglaterra, Moloney (12) estudou um grupo de 138 soldados tratados com transfusões de sangue sem prévia determinação do Rh; encontrou 18 Rh negativos, submetendo-os então a estudos sorológicos para pesquisas de aglutininas anti-Rh e sobrevida das hemácias transfundidas. Apenas em um caso foi demonstrada a presença de aglutininas anti-Rh, embora em alguns dos doentes foi demonstrada destruição anormalmente rápida das células Rh positivas transfundidas. A sobrevida dos glóbulos transfundidos pôde ser avaliada por diversas técnicas, sendo a mais utilizada e a mais antiga, a prova de Ashby. Sem minúcias técnicas que não interessam no momento, a prova é realizada do seguinte modo: um indivíduo do tipo 0 dá sangue a um receptor do tipo A. Dias após à transfusão, retira-se uma gota de sangue do doente e mistura-se com sêro-padrão contendo aglutininas anti-A. Levando-se a mistura ao microscópio, constata-se a aglutinação dos glóbulos do receptor, permanecendo livres os glóbulos do doador, cuja sobrevida pôde ser acompanhada em dias sucessivos. Para pesquisar a sobrevida de células Rh positivas no receptor Rh negativo, a leitura é feita em ordem inversa, isto é, retira-se sangue do doente e coloca-se em contato com sêro anti-Rh; levando-se ao microscópio, constata-se aglutinação apenas dos glóbulos transfundidos, permanecendo livres os glóbulos vermelhos do doente que não são aglutinados pelo sêro anti-Rh. Como dissemos anteriormente, é essa aglutinação das hemácias doadas que pôde dar lugar a falsas determinações do fator Rh em seguida a transfusões volumosas de sangue Rh positivo em indivíduo Rh negativo.

Vejamos agora quais as medidas que o médico deve tomar quando ocorre a reação hemolítica: 1) interromper imediatamente a transfusão se a reação se dá no seu decurso, substituindo o sangue por plasma se não houver sangue com o Rh determinado; 2) certificar-se da reação hemolítica retirando sangue do doente e centrifugando para constatar a hemólise no plasma sobrenadante; 3) cateterisar o paciente uma hora depois do acidente e examinar a urina, pesquisando hemoglobina, hemácias e pH; 4) iniciar imediatamente a alcalinização da urina do paciente. A alcalinização da urina visa, como se

sabe, impedir a deposição da hemoglobina dos glóbulos lisados nos tubulos renais, prevenindo assim complicações renais graves. Essa alcalinização (7) pôde ser obtida pela administração de 8 gs. de citrato de potassio por via oral, com o que a urina se torna alcalina dentro de meia hora, prosseguindo-se com a administração de mais 35 gs. dissolvidas em 2 litros de limonada nas 24 horas seguintes, acompanhados de mais 1 litro de fluidos pela mesma via ou pela via venôsa. Repetir a medicação cada 24 horas até desaparecer a hemoglobinúria. Quando o paciente apresenta náuseas e vômitos, dispensa-se a via oral e administra-se então, por via venôsa, 150 cc. da solução de citrato de sodio a 3%, com seringa, com o que se obtém a alcalinização imediata da urina. Controlar o pH urinário e repetir a medicação cada 6 horas, si necessário. Estimular a diurese, administrando glicose a 10% gôta-a-gôta na veia.

2.º) *Mulheres no periodo gravídico sómente deverão receber transfusões após a determinação do fator Rh e, sendo Rh negativas, sómente deverão receber sangue compativel, Rh negativo.* Como dissémos no inicio, a mulher Rh negativa no periodo gravídico pôde ser sensibilizada pelas transfusões de sangue Rh positivo que assim se associam aos estímulos antigenicos que o próprio fêto lança no organismo materno. Dêsse modo, o médico ao executar uma transfusão de sangue sem determinar o fator Rh da gestante poderá agravar a situação não só da mulher como também da sua prole, pois vai contribuir para aumentar os anticorpos que a propria gravidez determina. Aliás, é fato sabido que eram justamente os obstetras que observavam maior número de reações postransfusionais para cuja incidencia não havia uma explicação satisfatória. A descoberta desse novo aglutinogênio veio trazer essa explicação. Na maioria dos acidentes de transfusão observados durante a gravidez, no puerperio ou após os abortamentos próprios da sensibilização ao fator Rh, o doador era o marido, sempre Rh positivo e doador eventual mais proximo que poderia servir de emergencia no caso. Butler e Scudder (1) a proposito de uma reação hemolítica ocorrida em um caso obstetrico relatam mais 25 casos encontrados na literatura, em metade dos quais, o doador causador da reação hemolítica foi o marido da gestante. O caso desses autores é interessante porque mostra como um descuido pôde causar graves consequências. Tratava-se de mulher hospitalizada por forte hemorragia após abortamento de feto macerado de 7 meses. Iniciou-se uma transfusão de sangue compativel pelo metodo de gôta-a-gôta e quando esta atingira 100 cc. o médico constatou pela ficha de internação anterior, tratar-se de paciente Rh negativo motivo porque suspendeu imediatamente a transfusão, substituindo o sangue por plasma, embora a paciente não apresentasse sinal algum de reação à transfusão de sangue. Com o plasma as condições circulatórias melhora-

ram logo, porém, 50 minutos depois de suspensa a transfusão, a paciente teve calafrios intensos e febre. Instalou-se oligúria, hemoglobinúria intensa, estado comatoso ao fim do 3.º dia e convulsões epiléptiformes no 10.º. Convalescença lenta e acidentada. Depois desse acidente grave, os referidos autores instituíram um questionário a ser enviado juntamente com o pedido de transfusão contendo dados sobre a anamnese obstétrica da gestante, afim de prevenir o transfusionista da possível interferência do fator Rh. Entretanto, é preciso acentuar que uma história obstétrica negativa para abortamentos sem causa aparente ou casos de eritroblastose fetal, não nos oferece garantia absoluta porque já têm sido descritos casos de mulheres Rh negativas com aglutininas anti-Rh em circulação, dando origem a vários filhos Rh positivos sadios, estando sujeitas portanto a graves reações hemolíticas, sibi submetidas a transfusões de sangue Rh positivo (4). Por outro lado, a isoimunização do organismo materno se dá em geral depois de duas ou três gestações, de modo que, nos casos modernos, as práticas de limitação do número de filhos concorrem para diminuir a exposição do organismo Rh negativo aos estímulos antígenicos por repetidas gestações de fetos Rh positivos, podendo ocorrer sensibilização moderada após uma ou duas gestações, sem ter oportunidade de manifestar-se por falta de nova gravidez. Entretanto o organismo permanece sensibilizado ao fator Rh muito embora a história obstétrica da paciente não apresente dados sugestivos dessa imunização. A conclusão prática que se tira desses conhecimentos é a mesma do item anterior: o único meio de evitar a sensibilização da mulher grávida pelas transfusões de sangue é a determinação sistemática do fator Rh e a administração de sangue compatível Rh negativo quando a gestante for Rh negativa.

3.º) *Toda a mulher Rh negativa em qualquer período de sua vida, somente deverá receber sangue compatível Rh negativo, mesmo quando aplicado por via intramuscular.* As primeiras investigações sobre a importância do aglutinogênio Rh na patogenia da eritroblastose fetal, mostraram que a sensibilização do organismo materno pelo feto assim como aquela provocada pelas transfusões repetidas, permanece longos anos, talvez mesmo a vida toda, segundo a opinião de Levine. Em apoio dessa hipótese, ha numerosas observações na literatura mostrando a ocorrência de reações hemolíticas graves após uma única transfusão de sangue Rh positivo em mulheres Rh negativas cujo último parto, sugerindo sensibilização pelo fator Rh, datava de 14 a 23 anos antes (). Em um pequeno trabalho recentemente publicado, tivemos ocasião de estudar com os Drs. Carlos da Silva Lacaz e Humberto Costa Ferreira (9) dois casos de reações hemolíticas nos quais foi possível demonstrar a presença de anticorpos provocados por transfusões realizadas 10 anos antes em um caso e 3 anos em outro. Le-

vine e Waller (11) publicam casos ainda mais interessantes de eritroblastose fetal ocorridos na primeira gravidez, fato muito raro, porquanto o organismo materno somente é imunizado depois de sucessivas gestações, ocorrendo em geral pelo menos uma gravidez normal. Os referidos autores estudaram aproximadamente 700 mulheres Rh negativas, encontrando somente em 21 delas, a eritroblastose ocorrendo no primeiro parto de criança Rh positiva e fato bem significativo, em 19 delas havia história de transfusões realizadas em épocas anteriores ou injeções intramusculares de sangue de outros parentes, método usado na dessensibilização de processos alérgicos. Portanto, mesmo injetado por via intramuscular, poderá o sangue Rh positivo provocar os primeiros estímulos imunizadores no organismo feminino, podendo preparar o terreno para graves reações de transfusão ou gestações mal sucedidas. Um dos nossos casos citados acima, ocorreu em uma menina de 3 anos que permanecia imunizada aos 6 anos de idade, quando realizamos uma série de transfusões de sangue Rh negativo, bem sucedida. É possível que essa menina esteja condenada a não ter filhos sadios a não ser que a sensibilização desapareça até a idade adulta ou que venha a desposar um homem Rh negativo. Tendo em vista a longa duração da sensibilização pelo antígeno Rh e a sua influência já na primeira gravidez, cabe ao médico concorrer para a profilaxia da eritroblastose fetal, não injetando sangue em pessoas do sexo feminino, em qualquer período da vida, sem prévia determinação do fator Rh, e utilizando somente sangue Rh negativo quando a pessoa não possuir aquele aglutinogênio ou quando a urgência do caso não permite a sua determinação.

4.º) *As crianças nascidas com eritroblastose fetal, em qualquer uma das suas manifestações clínicas, deverão receber sangue compatível, Rh negativo.* Os estudos sobre a patogenia da eritroblastose fetal, vieram mostrar que em 92% dos casos, é possível constatar uma incompatibilidade sanguínea entre o organismo materno e a criança, sendo esta Rh positiva e aquela Rh negativa. A pequena fração de casos em que não se encontra essa incompatibilidade pelo fator Rh é devida à isoimunização materna pelos aglutinogênios A e B ou por outros fatores sanguíneos menos conhecidos, como o fator P ou o fator St de Taylor. Sendo muito rara a isoimunização por esses outros fatores, podemos dizer que a quase totalidade de casos de eritroblastose fetal é determinada pelo aglutinogênio Rh que, presente no feto que o herda do pai, sensibiliza o organismo materno Rh negativo, provocando em resposta, a formação das aglutininas anti-Rh que, transpondo a barreira placentária, vão atuar sobre as hemácias do feto, provocando as manifestações clínicas que constituem o quadro da eritroblastose fetal. Essa moléstia se apresenta sob três modalidades clínicas: a hidropsia fetal, a icterícia grave do recém-nascido e a ane-

mia hemolítica do recém-nascido. Caracteriza-se pela persistência da eritropoiése embrionária, com permanência de inúmeros focos extramedulares, principalmente no baço e no fígado, mantendo em circulação grande quantidade de células imaturas da série vermelha, demonstrando que o organismo fetal tenta corrigir a elevada destruição dos seus glóbulos vermelhos pelos anticorpos maternos. A hidropsia fetal caracteriza-se pelo edema generalizado com derrames cavitários intensos. É a forma mais grave da moléstia, porém a menos frequente, sendo-lhe atribuída a mortalidade de 100 por cento pelos livros especializados. No icterus gravis, predomina a icterícia determinada pela intensa hemólise do sangue fetal; é também muito grave, embora o advento das transfusões tenha tornado menos sombrio o seu prognóstico. A forma mais frequente e, felizmente, a menos grave, é a anemia hemolítica do recém-nascido que acusa a mortalidade de 10% sem o tratamento adequado.

Em todas as formas clínicas o tratamento que dá os melhores resultados é a transfusão de sangue Rh negativo, fundamentando-se essa escolha no fato de que o recém-nascido mantém em circulação, pelo menos nos primeiros dias de vida, as aglutininas maternas que poderiam atuar sobre o sangue Rh positivo, diminuindo o benefício da transfusão. O sangue materno, embora Rh negativo, também não deve ser utilizado porque contém aglutininas anti-Rh que iriam lesar as hemácias da criança. Contudo, pôde-se remover o plasma do sangue materno e com êle as aglutininas, administrando os glóbulos concentrados ou suspensos em sôro fisiológico, método que também dá bons resultados. As doses empregadas variam com a gravidade do caso. Nos casos mais comuns, empregam-se transfusões diárias de 80 a 100 cms. cúbicos com o que se obtém rápida correção da anemia e da icterícia. Além das transfusões, Darrow (2), um dos poucos autores que relatam bons resultados com transfusões de sangue Rh positivo, aconselha as seguintes medidas: administração contínua de oxigênio, 3 a 4 litros por minuto, enquanto permanecerem células vermelhas nucleadas no esfregaço sanguíneo, porquanto a sua presença sugere um tipo anóxico de anoxemia; administração venosa lenta de 80 a 100 cms. cúbicos de sôro glico-fisiológico, uma a duas vezes por dia, ou idêntica quantidade de sôro glicosado por via subcutânea quando houver dificuldade para administração venosa. Juntamente com a transfusão administra 5 a 10 cms. cúbicos de gluconato de cálcio a 10% porquanto julga que o mecanismo de coagulação nessa moléstia se beneficia mais com o uso de cálcio do que com a vitamina K. Outra medida importante é a supressão da amamentação materna porque as aglutininas anti-Rh são encontradas no leite das mães de crianças com eritroblastose (10), exercendo ação nociva sobre as hemácias da criança, embora introduzidas por via oral.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BUTLER B. C., DANFORTH D. N., SCUDDER J. — The Rh factor in intra-group blood transfusion reactions. *Surg. Gyn. Obst.* 78: 610-616; Junho 944.
- 2 — DARROW R. R. — The treatment of erythroblastosis fetalis. *J. A. M. A.* 127:1146-7; 28-4-945.
- 3 — DOCKERAY G. C., SACHS H. — Rh antibodies in maternal circulation without erythroblastosis in child. *J. of Immunology* 48:241-246; Abril 944.
- 4 — DRUMMOND R., TAYLOR G. L., EDWARDS J. T. R. — Potent anti-Rh agglutinins developed in Rh negative female after multiple transfusions of Rh positive blood. *Brit. Med. J.* 1:584; 20-4-945.
- 5 — FARIA R. — O fator Rh na prática da transfusão de sangue. *Rev. Med. Cir. São Paulo* 6:169-182; Abril 946.
- 6 — HOWELL R. P., HOBBS R. E. — Hemolytic transfusion reaction due to Rh factor. *Mil. Surgeon* 94:269; Maio 944.
- 7 — KILDUFFE R. A., DeBAKEY M. — The blood bank and the technic and therapeutics on transfusions. The C. V. Mosby Co.; St. Louis, 942.
- 8 — LACAZ C., FERREIRA H. C., MELLONE O., CUNHA A. C. — Algumas considerações do fator Rh em nosso meio. *Rev. Cir. São Paulo* 11:1-29; Julho 945.
- 9 — LACAZ C., FERREIRA H. C., MELLONE O., SAWAYA M. — O fator Rh e sua importância nas transfusões de sangue. *Rev. Bras. Med.* 4:89-95; Fev. 947.
- 10 — LANGLEY F. A., STRATTON F. — Hemolytic disease in the newborn — The Rh factor. *Lancet* 246:145-148; 29-1-944.
- 11 — LEVINE P., WALLER R. K. — Erythroblastosis fetalis in the first-born. *Blood* 1:143-155; Março 946.
- 12 — MOLONEY W. C. — The Rh factor and blood transfusion: observation on group of Rh negative individuals transfused with Rh positive blood. *Brit. Med. J.* 2:916-918; 29-12-945.
- 13 — PASQUALIN R., OTTENSOOSER F. — Reação após transfusão de sangue universal em paciente Rh negativo. *Arch. Biol.* 29:131-135; Set. 945.
- 14 — WIENER A. S., LANDSTEINER K. — An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc. Soc. Exp.* 223; Jan. 940.
- 15 — WIENER A. S., SILVERMAN L. J., ARONSON W. — Hemolytic transfusion reactions. Prevention, with special reference to a new biological test. *Am. J. Clin. Path.* 12:241-248; Maio 942.
- 16 — YOUNG L. E., KARIHER D. — Hemolytic transfusion reactions due to Rh incompatibility. *J. A. M. A.* 127:627-632; 17-3-945.