



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

RICARDO HENRIQUE LEAL SOUZA

**AVALIAÇÃO IMUNOHEMATOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA
ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA
DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Aracaju/SE

2019

RICARDO HENRIQUE LEAL SOUZA

**AVALIAÇÃO IMUNOHEMATOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA
ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Medicina como requisito parcial para a
obtenção do título de graduação no curso
de Medicina pela Universidade Federal
de Sergipe.

Orientador: Prof. Ms. Osvaldo Alves de Menezes Neto

Aracaju/SE

2019

É concedida à Universidade Federal de Sergipe permissão para reproduzir cópias desta monografia e emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte deste trabalho acadêmico pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

RICARDO HENRIQUE LEAL SOUZA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**AVALIAÇÃO IMUNOHEMATOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA
ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Medicina como requisito parcial para a
obtenção do título de graduação no curso
de Medicina pela Universidade Federal
de Sergipe.

Aracaju, ____/____/____

Autor: Ricardo Henrique Leal Souza

Aracaju/SE

2019

RICARDO HENRIQUE LEAL SOUZA

**AVALIAÇÃO IMUNOHEMATOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA
ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Medicina como requisito parcial para a
obtenção do título de graduação no curso
de Medicina pela Universidade Federal
de Sergipe.

Aprovada em ____/____/____

Orientador: Prof. Ms.Osvaldo Alves de Meneses Neto
Universidade Federal de Sergipe

Aracaju/SE
2019

RICARDO HENRIQUE LEAL SOUZA

**AVALIAÇÃO IMUNOHEMATOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA
ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Medicina como requisito parcial para a
obtenção do título de graduação no curso
de Medicina pela Universidade Federal
de Sergipe.

Banca examinadora:

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Aracaju/SE

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus (em todas as acepções da palavra) pela oportunidade da vida, pela força renovada a cada dia e por cada passo avante na jornada.

A Minha Tia Mara por ser a minha maior incentivadora na vida, por se fazer exemplo de força, caráter, determinação e honestidade. Agradeço pelo amor maternal que sempre teve por mim e pela oportunidade de poder chamá-la de mãe.

A minha mãe e a minhas irmãs, que me dão suporte, inspiração e incentivo para ser cada dia melhor e por me amarem incondicionalmente.

A minha esposa, Cristiane, uma companheira forte, amorosa, incentivadora incansável, por sair da zona de conforto e viver a cada dia esse sonho comigo. Amo você!

A minha amiga irmã, Mariana Rosário, por ter acreditado no meu sonho e me incentivado como se esse fora seu. Amigos são os irmãos que escolhemos.

Aos amigos do Corpo de Bombeiros Militar de Sergipe, que me incentivaram e ajudaram nessa caminhada. Agradeço em especial ao amigo Stenio Esteves, pela paciência e ajuda ímpar na confecção desse trabalho.

Aos amigos da vida, que sabem compreender as ausências, as visitas corridas, o tempo curto e que me incentivam a não esmorecer e manter o foco.

Ao meu orientador e amigo, Dr Osvaldo, pela força, solicitude, sabedoria e paciência ao orientar essa Monografia.

Dedico esse trabalho a minha filha, Catharine, e ao meu sobrinho, Arthur, pois os seus sorrisos me fazem lembrar o que realmente importa e ter fé na vida e no que virá.

Obrigado!

“Todo progresso acontece fora da zona de conforto.”

Michael John Bobak

LISTA DE QUADROS – REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1 – Complicações hematológicas e suas sequelas.....	15
Quadro 2 – Síndromes dolorosas e questões relacionadas.....	15
Quadro 3 – Complicações da anemia falciforme distribuídas entre os diversos órgãos e sistemas.....	16
Quadro 4 – Manifestações clínicas.....	17

LISTA DE FIGURAS E TABELAS – ANEXOS

Tabela 1 – Frequência de antígenos eritrocitários nos pacientes com anemia falciforme.....	54
Tabela 2 – Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de anemia falciformes.....	54
Figura 1 – Número de transfusões.....	55
Tabela 3 – Comparação entre as variáveis epidemiológicas e clínicas e aloimunização.....	55
Tabela 4 – Relação entre aloimunização e média das variáveis clínicas e laboratoriais na doença falciforme.....	56
Figura 2 – Frequências dos anticorpos irregulares.....	56

SUMÁRIO

1.	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
3.	NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	25
4.	ARTIGO CIENTÍFICO.....	40
	ANEXOS.....	54

1. REVISÃO DE LITERATURA

Constituindo uma condição ameaçadora à vida, com curso crônico e sendo causada por alterações genéticas, a anemia falciforme (AF) encontra-se entre as doenças monogênicas mais comuns do mundo e é a mais comum no Brasil (SOUZA *et al.*, 2016; MCGANN, NERO & WARE, 2017).

Ela recebeu o título de “primeira doença molecular”, descoberta creditada a Linus Pauling no ano de 1949 (MCGANN; NERO; WARE, 2017). Contudo, mesmo antes de ser demonstrada em nível molecular, tal condição clínica havia sido descrita por Herrick, desde 1910, em um indivíduo anêmico com eritrócitos “peculiarmente alongados e em forma de foice” e já era conhecida desde o século XIX, tendo marcada prevalência nas populações oriundas da África (onde, em certas localidades, metade da população carrega o gene) (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009) e também no Oriente Médio, na Índia e na região do Mediterrâneo (AZAR; WONG, 2017).

Tal prevalência foi associada ao nível de proteção que a heterozigose para a mutação falciforme (o traço falciforme) confere contra a malária e à endemicidade da doença nessas regiões. A dinâmica das migrações populacionais e o tráfico de escravos africanos garantiram que a distribuição da doença falciforme alcançasse fronteiras além-mar, atravessando o atlântico e chegando às Américas. No Brasil, a primeira descrição de um paciente falcêmico foi feita por Castro, em 1933. Nos dias atuais, estima-se que nasçam aproximadamente 300.000 crianças por ano com anemia falciforme no mundo (GOLDMAN & AUSIELLO, 2009; ZAGO, FALCÃO & PASQUINI, 2013; MCGANN, NERO & WARE, 2017; AZAR & WONG, 2017; PIEL, STEINBERG & REES, 2017).

Estimativas dão conta de que existem no Brasil cerca de 25 a 30 mil pessoas portando a homozigose para hemoglobina S (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2016). Deste modo, associando-se a grande variabilidade de sinais e sintomas, à prevalência e à incidência da AF, a patologia foi alçada ao status de problema de saúde pública, no Brasil (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

Ao longo da segunda metade do séc. XX, o estudo da doença falciforme evoluiu abordando as implicações resultantes tanto no campo funcional quanto no econômico social. Dentre vários aspectos, destaca-se a expectativa de vida de pacientes com anemia falciforme

que é reduzida para cerca de 30 anos. Apesar disso, a tendência é de que o número de pacientes convivendo com a doença aumente, tanto em países ricos quanto em pobres, devido, dentre outros aspectos, à miscigenação e ao fluxo migratório global. Nos dias atuais, a doença precisa ser encarada como uma condição de abordagem multidisciplinar, haja vista a complexidade de seus efeitos e suas repercussões na sociedade (SOUZA *et al.*, 2016; AZAR & WONG, 2017; PIEL, STEINBERG & REES, 2017).

A anemia falciforme é abordada como um dos espectros da doença falciforme, que abrange um grupo específico de alterações genéticas, tendo como característica comum a presença das hemácias em forma de foice (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

A AF manifesta-se em indivíduos que possuem homozigose para produção da hemoglobina S (HbS) e tem características clínicas bastante heterogêneas, podendo haver desde manifestações exacerbadas das complicações da doença até um quadro pobre em comemorativos por parte de qualquer indivíduo que porte a mutação (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

No tocante à hemoglobina S, esse tipo de hemoglobina se origina de uma mutação no cromossomo 11 (responsável pela produção da ‘beta’ hemoglobina), na qual a troca de uma base adenina por uma timina, na posição 6 em sua extremidade N terminal, determina a substituição de um resíduo de ácido glutâmico por um de valina (GOLDMAN & AUSIELLO, 2009; MCGANN, NERO & WARE, 2017).

A molécula de hemoglobina resultante desse processo tem a propriedade de se polimerizar, quando exposta a baixas tensões de O² (desoxi-hemoglobina S) (MCGANN; NERO & WARE, 2017; ZAGO, FALCÃO & PASQUINI, 2013). Essa polimerização causa a alteração do formato da hemácia que assume a forma de foice em vez de discóide, devido à formação de feixes paralelos de polímeros. A célula falcizada tem densidade aumentada, o que eleva a concentração da hemoglobina corpuscular média (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

A princípio, o processo de deformação celular tem característica reversível, desde que ocorra reoxigenação, voltando a hemácia ao seu formato discoide normal. Porém, com a repetição do processo, algumas células se tornam irreversivelmente falcizadas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A hemácia falcizada, também chamada de célula densa, tem a expressão de moléculas de adesão na superfície da célula aumentada em relação aos eritrócitos normais. (Idem) Esse aumento, dentre outras alterações, como uma maior rigidez celular, potencializa a interação desses eritrócitos com o endotélio e as demais células, prejudicando a capacidade de circulação adequada, levando à obstrução do fluxo sanguíneo ao nível dos capilares, o que determina os fenômenos vaso-oclusivos (Idem).

O baço é um bom exemplo de um dos órgãos prejudicados pelos fenômenos vaso-oclusivos. A repetição de numerosos infartos na sua microvasculatura leva à fibrose e à destruição concomitante do órgão em um processo denominado de auto esplenectomia (SOUZA *et al.*, 2016). Esse achado implica em uma maior susceptibilidade dos indivíduos falcêmicos às infecções graves e causa aumento significativo da mortalidade em crianças menores de 5 anos (ZAGO, 2002).

A interação anormal da célula falcizada com o endotélio também favorece a manutenção de um estado de reação inflamatória anormal, a ativação inapropriada da cascata da coagulação (HATTON *et al.*, 2014), e aumenta a hemólise intravascular, que diminui a vida útil média das hemácias (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009) e contribui para o quadro de anemia hemolítica (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A hemólise consequente da eritrofagocitose leva ao aumento da hemoglobina livre no espaço intravascular (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009), que reduz os níveis de haptoglobina, conhecido agente ligante da hemoglobina, e captura o óxido nítrico, molécula com importante papel vasodilatador. Essas interações resultam em um perfil de maior vaso oclusão, podendo causar, entre outras complicações, hipertensão pulmonar e AVE (HATTON *et al.*, 2014).

Os fatos expostos concorrem para demonstrar que o perfil fisiopatológico complexo e multifacetado da anemia falciforme permanece um desafio e ainda não tem uma compreensão completa (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Com base nas características explicitadas acima, observa-se um perfil de patologia que pode se apresentar como uma miríade de manifestações clínicas, cobrindo um amplo espectro de gravidade, incluindo desde eventos mais brandos e por vezes assintomáticos, até quadros mais severos que podem demandar hospitalizações e risco à vida (GALIZA NETO & PITOMBEIRA, 2003; GOLDMAN & AUSIELLO, 2009).

O quadro de anemia moderada é uma característica comum à maioria dos pacientes com AF, apresentando hematócrito entre 25 e 30%. Outros manifestam anemia mais grave com hematócrito inferior a 20% e aumento de reticulócitos e desidrogenase láctica que denotam processo de hemólise (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Os sintomas têm aparecimento variado e mostram ter correlação com a idade dos pacientes (SOUZA *et al.*, 2016), porém não há como determinar quais manifestações ocorrerão e menos ainda quando ocorrerão (MCGANN; NERO; WARE, 2017). Para fins de estudo e abordagem prática, é possível classificar as manifestações clínicas como parte de três grupos de sinais e sintomas, a saber: anemia hemolítica e suas sequelas (figura 1), síndromes dolorosas e questões relacionadas (figura 2) (BALLAS *et al.*, 2009) e complicações e sequelas envolvendo os diversos sistemas orgânicos (figura 3) (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

COMPLICAÇÕES HEMATOLÓGICAS E SUAS SEQUELAS	
EXACERBAÇÕES AGUDAS DA ANEMIA	Hiperhemólise
	Sequestro esplênico agudo
	Crises aplásicas
COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À TRANSFUSÃO	Síndrome de hiperviscosidade
	Hemólise imune
	Hemosiderose transfusional

Fonte: Ballas *et al.*(2009)

Quadro 1: Complicações hematológicas e suas sequelas

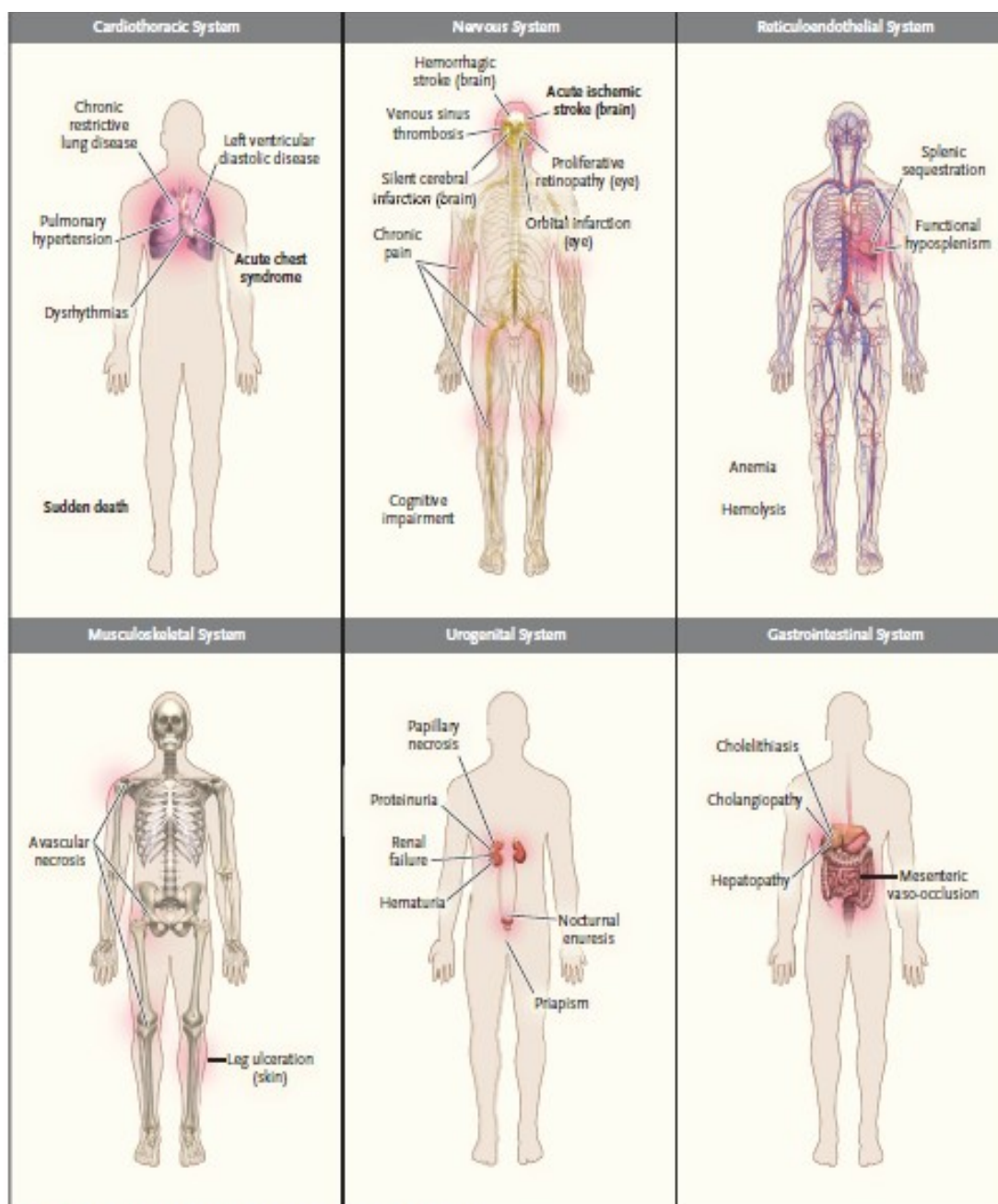
SÍNDROMES DOLOROSAS E QUESTÕES RELACIONADAS	
Síndromes dolorosas	Episódios vaso-oclusivos
	Falência aguda de múltiplos órgãos
	Síndromes dolorosas iatrogênicas
	Neuropatia (dor neuropática)

Fonte: Ballas *et al.*(2009)

Quadro 2: Síndromes dolorosas e questões relacionadas

De maneira geral, as crises falciformes aparecem em superposição ao estado hemolítico crônico e podem ser desencadeadas pelo frio, por desidratação ou mesmo sem nenhum fator

predisponente aparente (HATTON *et al.*, 2014). As manifestações mais comuns estão definidas de forma concisa na figura 4, onde se percebe a ampla variedade de complicações da AF (BALLAS *et al.*, 2009).



Fonte: Piel, Steinberg e Rees (2017)

Quadro 3: Complicações da anemia falciforme distribuídas entre os diversos órgãos e sistemas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA FALCIFORME
Anemia hemolítica crônica e colelitíase;
Síndrome de sequestro esplênico e em casos raros sequestro hepático;
Síndrome torácica aguda;
Infarto cerebral, ataque isquêmico transitório, Acidente vascular encefálico hemorrágico;
Crises vaso oclusivas dolorosas generalizadas;
Osteonecrose, osteomielite;
Úlceras crônicas de membros inferiores;
Pneumopatia crônica e hipertensão pulmonar;
Hematuria, proteinúria e insuficiência renal crônica;
Pneumopatia crônica e hipertensão pulmonar;
Parto prematuro, neonato PIG;
Hematuria, proteinúria, insuficiência renal crônica.

Fonte: Ballas *et al.* (2009)

Quadro 4: Manifestações clínicas da anemia falciforme.

O diagnóstico precoce da AF é uma ferramenta que permite o tratamento de forma adequada e contribui para a redução expressiva da morbimortalidade da doença (ZAGO, 2002). No Brasil a triagem neonatal é instituída e tem realização gratuita através de um programa governamental que disponibiliza o “teste do pezinho” a todos os recém-nascidos. O teste consiste em coletar uma amostra de sangue do calcanhar do recém-nascido em papel-filtro e realizar exames de rastreio para algumas patologias prevalentes na população, como por exemplo, a mucoviscidose, a fenilcetonúria e, como citado anteriormente, a AF. (Idem; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002)

A técnica a ser utilizada para o exame de triagem deve ser a eletroforese por focalização isoeletrica (FIE) ou a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), tendo qualquer uma das duas técnicas sensibilidade e especificidade adequadas e ambas podem ser utilizadas de forma isolada para diagnóstico. Caso haja inconsistência na conclusão obtida pelo método

escolhido, poderá ser realizada a outra técnica para reavaliação e obtenção de uma maior segurança no resultado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Com base nos resultados da triagem, no caso de serem positivos, é recomendado proceder à investigação dos genitores e de outros familiares, a fim de avaliar possíveis casos não diagnosticados e realizar aconselhamento genético (ZAGO, 2002).

O acompanhamento do paciente com anemia falciforme não deve ser realizado de forma unifocal, uma vez que existem diversas nuances envolvidas na patologia. A abordagem deve ser multiprofissional e visar ao acompanhamento da parte clínica e ao controle de sintomas. Também se deve buscar a educação, a adesão e a autonomia do paciente e de sua família. Eles devem ser conscientes e participantes das ações de prevenção de infecções, de manejo sintomático e de detecção precoce das complicações da doença, que são fundamentais para a melhora da qualidade de vida (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

A base da terapêutica se estabelece no tratamento das complicações específicas e nos cuidados gerais da saúde (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). No longo prazo, consiste em: suplementação com ácido fólico, profilaxia de infecções, tratamento de crises dolorosas agudas, tratamento dos outros eventos agudos (crises aplásticas, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda e infecções, por exemplo), além do uso de medicamentos que aumentam a produção de hemoglobina fetal (HbF) (SOUZA *et al.*, 2016). O principal medicamento usado para tanto é a hidroxiureia, um fármaco que tem a propriedade de ativar a transcrição da cadeia γ da hemoglobina, mesmo na idade adulta (Idem). A HbF tem a propriedade de inibir a polimerização da HbS, resultando em uma diminuição do fenômeno de falcização das hemácias (MCGANN; NERO; WARE, 2017).

A hidroxiureia é uma medicação de comprovada eficácia, chegando a reduzir em até 50% a ocorrência de eventos vaso-oclusivos, além de diminuir a necessidade de hemotransfusões. Porém, essa terapêutica não é indicada para todo e qualquer paciente, havendo critérios objetivos que determinam o seu emprego nos indivíduos que mais se beneficiam dos seus efeitos (AZAR; WONG, 2017).

Pode haver supressão da resposta medular em pacientes que utilizam a hidroxiureia, dessa forma é preciso atentar para a possibilidade infecção e para o risco de piora do quadro, o que

indica a suspensão do uso do medicamento.(BRUNETTA *et al.*, 2010; AZAR & WONG, 2017)

Um tratamento muito utilizado para a AF é a hemotransfusão, considerada como uma opção eficiente para tratar muitas das complicações agudas da AF, como por exemplo: síndrome da dor torácica aguda, acidente vascular encefálico (AVE), sequestro esplênico e crise aplástica. Além disso, ela permite um melhor manejo dos níveis de hemoglobina e hemácias saudáveis, contribuindo para a prevenção de efeitos deletérios (MCGANN; NERO; WARE, 2017).

A transfusão pode ser feita de forma esporádica ou com uma frequência maior, de forma crônica, tendo cada tipo sua função definida na terapia. A transfusão esporádica tem um papel importante no resgate dos pacientes em episódios de agudização da AF, como crises dolorosas. Neste caso, ela permite a restauração do fluxo sanguíneo substituindo eritrócitos rígidos por hemácias deformáveis. A transfusão é indicada sempre que o hematócrito tenha caído mais de 20% dos níveis basais do paciente ou em havendo sinais de descompensação hemodinâmica (INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI, 2014; ALLALI *et al.*, 2017 ; YEE *et al.*, 2018).

A terapia transfusional crônica, por sua vez, é um tratamento de comprovada importância para a prevenção de complicações severas da AF como o AVE. Ela envolve dois mecanismos distintos, a saber: 1-a transfusão frequente eleva o percentual de eritrócitos não falcêmicos em relação aos que possuem a HbS, diminuindo a ocorrência dos eventos agudos; 2-a elevação dos níveis de hemoglobina, atuando na redução da produção endógena de hemácias e, dessa forma, reduzindo a eritropoiese de células com HbS (CHOU; FASANO, 2016).

As transfusões podem ser realizadas por dois métodos: 1-simples ou 2-transfusão de troca. A primeira é feita administrando o hemoderivado ao paciente dosando a quantidade em unidades de concentrado ou em volume por quilo. Já a transfusão de troca é um processo mais complexo envolvendo maiores volumes, que são administrados ao mesmo tempo em que se realiza a retirada de glóbulos vermelhos do receptor. O segundo método é preferido em situações de emergência por reduzir rapidamente o quantitativo de hemácias falciformes circulantes (CHOU, 2013).

Desde a década de 1990, era conhecido que cerca de 90% dos adultos com doença falciforme receberiam ao menos uma unidade de concentrado de hemácias durante a vida, percentual que aumentou ao longo do tempo (YEE *et al.*, 2018).

Conquanto a terapia transfusional se constitua em estratégia de sucesso para tratamento dos pacientes com AF, ela não é isenta de pontos negativos. Desta forma, é preciso balancear os benefícios do tratamento com os riscos inerentes a ele (YEE *et al.*, 2018).

A sobrecarga de ferro é um dos maiores problemas para aqueles que recebem terapia transfusional crônica, devendo ser analisada de perto e controlada com quelação do ferro, a fim de evitar possíveis complicações hepáticas, cardíacas e endocrinológicas (Ibidem).

Também existe o risco de infecções, de reações alérgicas ou de reações hemolíticas tardias à transfusão (Ibidem).

A principal complicação, no entanto, é a aloimunização, sendo que os anticorpos para os sistemas RH(C e E) e Kell (K) compõem mais de dois terços dos anticorpos detectados dentre os transfundidos com a reação (CHOU, 2013).

Os anticorpos eritrocitários localizam-se na superfície extracelular da membrana da hemácia e constituem-se de estruturas macromoleculares que são capazes de induzir ligação específica a determinados anticorpos. Hoje existem 308 antígenos eritrocitários conhecidos que se distribuem em 36 sistemas distintos, sendo que os sistemas RH e Kell estão entre os mais complexos, com 54 e 35 antígenos, respectivamente (CASTILHO; PELLEGRINO; REID, 2015).

A aloimunização é um fenômeno que decorre da exposição do sistema imune do receptor aos antígenos eritrocitários que porventura se encontrem nas hemácias transfundidas. Após a exposição, os antígenos são reconhecidos, processados, apresentados aos linfócitos T CD-4 helper que, ativados, interagem com linfócitos B, culminando na sua diferenciação em plasmócitos que produzirão imunoglobulinas contra os antígenos eritrocitários (YAZDANBAKHS; WARE; NOIZAT-PIRENNE, 2012).

A aloimunização se constitui em risco de hemólise tardia e em quadros graves de hiper-hemólise, além de desempenhar importante papel limitador na disponibilidade de

hemoderivados compatíveis em futuras transfusões (HELMAN; CANÇADO; OLIVATTO, 2011).

Os principais riscos de aloimunização em pacientes transfundidos são: idade atual, idade na primeira transfusão, número de unidades de concentrado de hemácias recebidas, formação de auto anticorpos, e estado inflamatório aumentado durante transfusão, além de idade das hemácias transfundidas (ALLALI *et al.*, 2017).

É conhecida a repercussão clínica da presença de anticorpos contra antígenos eritrocitários, TELEN *et al.* já demonstraram a sua relação com aumento da prevalência de dor crônica ($p = 0,013$) e a redução da sobrevida em comparação com pacientes não aloimunizados ($p = 0,01$) (TELEN *et al.*, 2014).

Pelos motivos expostos, é muito importante que se atente para as indicações da terapia transfusional, além de cuidar para que seja realizada com sangue desleucocitado profilaticamente, havendo o cuidado em realizar a fenotipagem para os antígenos RH e Kell. Nestes pacientes, não se deve transfundir hemácias com traço falcêmico (presença de Hemoglobina S), nem com outras hemoglobinas anormais (C, D etc.), permitindo minimizar as reações hemolíticas mediadas por anticorpos e suas repercussões danosas (INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI, 2014).

2.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLALI, S. *et al.* Prevalence and risk factors for red blood cell alloimmunization in 175 children with sickle cell disease in a French university hospital reference centre. **British Journal of Haematology**, v. 177, n. 4, p. 641-647, 2017. ISSN 0007-1048.

AZAR, S.; WONG, T. E. Sickle Cell Disease: A Brief Update. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 2, p. 375-393, 2017/03/01/ 2017. ISSN 0025-7125.

BALLAS, S. K.; LIEFF, S.; BENJAMIN, L. J.; DAMPIER, C. D.; HEENEY, M. M.; ... HOPPE, C. (2009). Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. **American Journal of Hematology**.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal** / Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação Geral de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRUNETTA, D. M.; CLÉ, D. V.; HAES, T. M.; RORIZ-FILHO, J. S.; & MORIGUTI, J. C. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina (Ribeirão Preto,Online)**. 2010; 43(3), 231-237.

CASTILHO, L.; PELLEGRINO JR, J.; REID, M. E. **Fundamentos de Imuno-hematologia**. 2015, São Paulo: Atheneu.

CHOU, S. T. (2013). **Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act**. Hematology, 2013(1), 439–446.

CHOU, S. T.; FASANO, R. M. Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy: Guidelines and Complications. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 591-608, 2016/06/01/ 2016. ISSN 0889-8588.

CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde - Brasil 2016.

GALIZA NETO, G. C. D.; PITOMBEIRA, M. D. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, p. 51-56, 2003. ISSN 1676-2444.

GOLDMAN, L; AUSIELLO D., Cecil. **Tratado de Medicina Interna**. 23ª Edição. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2009;1401-1411.

HATTON, CS.R. / ... [y três más] **Hematología**: diagnóstico y tratamiento; traducido por Juan Roberto Palacios Martínez. — 1ª edición -- México : Editorial El Manual Moderno, 2014; 60.

HELMAN, R.; CANÇADO, R. D.; OLIVATTO, C. Incidence of alloimmunization in sickle cell disease: experience of a center in São Paulo. **Einstein (São Paulo, Brazil)**, v. 9, n. 2, p. 160, 2011. ISSN 1679-4508.

INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI. **Protocolos de Tratamento**: hematologia e hemoterapia/ Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti –2. Ed. –Rio de Janeiro: HEMORIO, 2014.

MCGANN, P.T.; NERO, A.C.; WARE, R.E. (2017) Clinical Features of β -Thalassemia and Sickle Cell Disease. In: MALIK, P.; TISDALE, J. (eds) Gene and Cell Therapies for Beta-Globinopathies. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, vol 1013. Springer, New York, NY

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. (2017). Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, 376(16), 1561–1573.

SOUZA, JM.; ROSA, PEL.; SOUZA, RL.; CASTRO, GFP. Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista Transformar**. 2016; 8(8), 162-178.

TELEN, M. J.; AFENYI-ANNAN, A.; GARRETT, M. E.; COMBS, M. R.; ORRINGER, E. P.; & ASHLEY-KOCH, A. E. (2014). Alloimmunization in sickle cell disease: changing antibody specificities and association with chronic pain and decreased survival. **Transfusion**, 55(6pt2), 1378–1387

YAZDANBAKHSI, K.; WARE, R.; NOIZAT-PIRENNE, F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. **Blood**. 120: 528-537 p. 2012.

YEE, M. E. M.; JOSEPHSON, C. D.; WINKLER, A. M.; WEBB, J.; LUBAN, N. L. C.; LEONG, T.; ... FASANO, R. M. (2018). Hemoglobin A clearance in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy. **Transfusion**, 58(6), 1363–1371.

ZAGO, M. A. Considerações gerais. In: ANVISA (Ed.). **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes Brasília**: Anvisa, 2002. p.10-12.

ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.

3.NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Author Guidelines

TRANSFUSION, the journal of the AABB is the foremost publication in the world for new information regarding transfusion medicine.

TRANSFUSION reports on the latest technical advances, discusses opposing viewpoints regarding controversial issues, and presents key conference proceedings. In addition to blood banking and transfusion medicine topics, TRANSFUSION presents submissions concerning tissue transplantation and hematopoietic, cellular, and gene therapies. Acceptance of papers for publication is based on merit; equal consideration will be given to papers submitted by nonmembers and members of the Association.

Manuscripts are considered for publication on the condition that they are submitted solely to TRANSFUSION. Except for abstracts of 500 words or fewer that are published in connection with scientific meetings, no substantial part of the paper may have been submitted for publication elsewhere.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts must be submitted online, at <http://mc.manuscriptcentral.com/transfusion>. Complete, detailed instructions on up-loading your manuscript are available at this website. Any major word processor software may be used, and both DOS-based and Macintosh operating systems are acceptable. In addition, the Conflict of Interest Form and the Submission Fee Form authorizing payment of the \$50.00 Manuscript submission fee should be sent to:

Betsy Ring
Managing Editor, TRANSFUSION
Blood Bank, Amory 260
Brigham and Women's Hospital
75 Francis Street
Boston, MA 02115
(phone) 617.732.8686
(fax) 617.277.9013
bringl@bwh.harvard.edu

These forms are available in your Author Center of the Manuscript Central online submission system under Instructions and Forms. Please put the manuscript ID number on all forms, which you will receive via email after you have submitted your manuscript. Keep a copy of all materials submitted. Please note on your TITLE PAGE the CONFLICTS OF INTEREST of any of the authors. IF THERE ARE NO CONFLICTS, PLEASE STATE: The authors declare that they have no conflicts of interest relevant to the manuscript submitted to TRANSFUSION. Every manuscript submitted for review must have a statement on the TITLE PAGE acknowledging any conflicts or their absence. Failure to provide this statement will result in the unsubmission of your manuscript from the review process and a resubmission will be sent for review only after the required statement is completed.

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions see <http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen>

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: <https://wileyonlinelibrary.com/onlineopen>

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

Processing and Review of Manuscripts. The Editor will provide the author with the name and address of the Associate Editor responsible for the review. Further review by members of the editorial board or other experts will occur. The review process takes about 6 weeks, and most manuscripts require revision before final acceptance.

Proofs and Publication of Manuscripts. All manuscripts are subject to editing for consistency of style by the Editor, the publisher, or both. Authors will be sent page proofs and a query sheet by the publisher. Only important changes in data are allowed. The page proofs and answered query sheet should be returned directly to the publisher by email or fax within 24 hours of receipt to allow for accommodation of authors' corrections and to avoid publication delay. Manuscripts generally will be published in the order that they are accepted. Keep a copy of the corrected galley pages.

Corrections, Retractions of Research Findings. Errors may occur during the publication process. The Editor will discuss these errors with the senior author and make a decision regarding publication of a correction. If authors discover an error in their work after publication, this should be discussed with the Editor, who will make a decision regarding publication of a correction.

If a paper containing fraudulent data has been published, the journal will print a retraction. The retraction will be listed in the contents page, will include in its heading the title of the original article, and in its text will explain why the article is being retracted. The Editor may also choose to publish an announcement to the effect that the validity of previously published work is not ensured.

Press Releases. On occasion, TRANSFUSION may wish to feature a report in a release to the press to coincide with publication. All press releases are subject to final approval by the Editor. The senior author will be notified prior to release. If the author feels a need in exceptional cases to publicize data in advance of publication, the Editor must be consulted.

SUBMISSION REQUIREMENTS:

Manuscripts must be prepared in accordance with the following instructions to authors. These instructions are based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (also known as the Declaration of Vancouver). For more information, refer to International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36–47. Manuscripts reporting the results of a randomized controlled trial should be prepared in accordance with the CONSORT Guidelines. Authors should consult the CONSORT Checklist for specific requirements. The checklists can be found at the following websites: <http://www.consort-statement.org/consort-2010> (parallel arm randomized controlled trial design); or <http://www.consort-statement.org/downloads/extensions> (other clinical trial designs). Trial registration number and site should be included in the Methods section of your Manuscript.

FORMAT

Manuscripts should be submitted online, at <http://mc.manuscriptcentral.com/transfusion>. Keep a copy of everything submitted.

The entire article – 1) title page; 2) abstract and key words; 3) text; 4) acknowledgments; 5) references; 6) figure legends; 7) tables and legends; 8) appendices – should be saved in a single file; only electronic figures should be supplied as separate files.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Transfusion Clips

TRANSFUSION CLIPS is a new section which will feature short movie clips. Authors will submit their work through Manuscript Central using the “Transfusion Clip” manuscript type. The clip should ideally be shorter than 5 minutes and never exceed 10 minutes. Please prepare a one-page Title page with author(s), affiliation, contact information and Conflict of Interest statement; a brief paragraph of no more than 250 words describing the clip; and one representative stationary picture which can be, but does not have to be, taken from the video. This will be uploaded in the online system, as well as the video clip (in MP4, QT, WMV, AVI or MPEG format). All video clips must be created with commonly-used codecs, and the codec used should be noted in the supporting information legend. Video files should be tested for playback before submission, preferably on computers not used for its creation, to check for any compatibility issues. Wiley-Blackwell will not host codec files, or be responsible for supporting video supporting information where the codec used is non-standard. Please use the File Designation WORD DOCUMENT for the title Page and brief description; and SUPPLEMENTAL FILE for the video clip. The brief description should be placed into the Abstract text box section as well. An accepted clip will be assigned one page in the print journal containing the uploaded information (author(s), affiliation, brief description etc.) plus instructions for locating and viewing the video.

Blood Group Genomics

This section accepts manuscripts covering the molecular biology of RBC's, WBC's, and platelets. These include full-length original articles, brief reports (see below) and single page reports of new alleles describing the genetic basis of antigenic polymorphisms of clinical relevance and interest to Transfusion readership. Topics also include new assays and the

application of genomic science to the practice of transfusion medicine. Please contact Connie Westhoff, PhD (cwesthoff@NYBloodcenter.org) with further submission requirement questions.

Guidelines

1. Use accepted nucleotide, amino acid, and allele notation and symbols as defined by the ISBT and available on the ISBT Working Party on Red Cell Immunogenetics and Terminology website. Use c. to indicate the position of the nucleotide change in the mRNA, and p. to modify the amino acid change in the protein. For example , c.574C>T, p.Arg192Trp.

2. cDNA sequencing or full gene sequencing is required to associated a specific polymorphism with an observed phenotypic change and to define a new allele.

3. Nucleotide(s) change(s) identified by cDNA analysis should be confirmed in genomic DNA (by sequencing, PCR-RFLP, SS-PCR).

4. Accession numbers of new or novel sequences should be provided by depositing in an appropriate database (GenBank/EMBL).

5. Web-based resources used (database, online computer program, etc.) should be given along with the URL in a separate section entitled “Web Resources”, following the Acknowledgments. URLs should not to be included in the text as these can change. The date the URL was accessed should also be included.

One-Page Reports of New Alleles and/or Antigens (guidelines above also apply)

1. Length: one published page, or less. Contained within the single published page

Word count: 600 or less

One table (or figure)

Maximum 5 references

2. Provide a title and the author's(s') name(s), degree(s), and institution (s), and source(s) of support in the form of grants or equipment, and CONFLICT OF INTEREST form.

3. The sequence must be deposited in an appropriate database (GenBank/EMBL) and the accession number provided.

4. The SNP database should be consulted and the reference number provided if one is available.

5. An official ISBT allele and/or antigen designation should be provided after the manuscript has undergone peer review.

6. Suggested format:

Background or Case Report

Brief Methods

Results (table format is acceptable)

Ethnicity; prevalence or allele frequency

Brief Summary Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

Reviews

Review articles are not to exceed 4,000 words excluding the abstract (Summary Paragraph), references, tables and illustrations.

Transfusion Medicine Illustrated

Pictures, line drawings, and other visuals (no more than 3) and a brief explanation (no more than 250 words) that together capture a unique aspect of transfusion medicine. The text must include a brief title, the full name and affiliation of each author, plus the name, address, telephone and e-mail address of the corresponding author. Manuscripts should be submitted online, at <http://mc.manuscriptcentral.com/transfusion>. A Conflict of Interest Form should be completed for each submission and sent to Betsy Ring at the address given previously. There is no submission fee for TMI's.

Transfusion Medicine History Illustrated

TRANSFUSION is soliciting the submission of unique pictorial material for Transfusion Medicine History Illustrated that will highlight our past, explain our present and suggest the future. Pictures, drawings, and other visuals (no more than 3) and a brief explanation (no more than 300 words) can be submitted online at <http://mc.manuscriptcentral.com/transfusion>. The text must include a title, the full name and

affiliation of each author, plus the name, address, telephone, fax and e-mail address of the corresponding author. All submission forms should be sent to Betsy Ring at the address given previously. There is no submission fee for TMHIs.

Case Reports

Case Reports should include an Abstract, Case Presentation, Discussion, and Conclusion. Manuscript preparation should follow the guidelines of original research manuscripts.

Brief Reports

Brief Reports should follow the guidelines for original research manuscript preparation, with a length of four to ten double-spaced typed pages. They should have a maximum of three figures and or tables, maximum 25 references, and an abstract length not exceeding 250 words.

How Do I ...

The “How Do I . . .” section is dedicated to reporting expert experience in creating, implementing, or improving a policy, process, or program in transfusion medicine, blood banking, coagulation/hemostasis, cellular therapies, or regenerative medicine. Typically, a single-center experience is described, but implementation of the same policy/process/program at multiple sites may also form the basis for a “How Do I . . . “ submission.

Format

- (1) The title should begin with “How Do I (or We) . . .”
- (2) The manuscript should be authored or co-authored by a recognized authority on the topic.
- (3) The manuscript should clearly state the issue being addressed and concisely describe policy/process/program creation, implementation, and/or improvement.
- (4) Data should be provided to demonstrate the critical nature of the policy/process/program.

The authors' opinions are essential, but a balanced discussion should be provided. Review of previously published "How Do I..." articles is recommended to gauge style, length and content. "How Do I . . . "articles are NOT intended to be reviews of the literature. Manuscripts should be submitted through Manuscript Central with a cover letter stating that the manuscript is for consideration in the "How Do I..." section. Please contact Beth Shaz, MD (bshaz@nybc.org) prior to submitting a "How Do I..." manuscript to discuss any questions about this section.

Clinical Research Focus

This feature contains short articles focusing on a specific aspect of clinical research methodology. Please contact Donald Arnold, MD (arnold@mcmaster.ca) for submission requirements.

Letters to the Editor

A title must be provided for each letter. Letters should not be longer than 2 double-spaced pages and have no more than 5 references. Tables, figures, and illustrations should be limited to a total of 2. The closing should include the author's(s') name(s), degree(s), and address(es) but not professional appointments. Letters to the Editor must be submitted online, at <http://mc.manuscriptcentral.com/transfusion>. Choose LETTERS as the Manuscript Type. Conflict of Interest forms can be emailed or faxed to the Editorial Office. Please place a CONFLICT OF INTEREST STATEMENT either on the Title Page or after the Author closing. If there is no Conflict of Interest, please state that fact. There is no Submission Fee for a Letter.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS (ORIGINAL RESEARCH)

Research articles are not to exceed 4,000 words, excluding the abstract, references and illustrations. Do not use justified right margins. Begin each of the following sections on a separate page: title page, abstract and key words, text, acknowledgments, references, individual tables, illustrations, and legends. All pages should be saved in a single file, with the exception of figure files. Do not use Registered Trademark symbols, Trademark symbols,

Headers, Footers (including page numbers), nor Footnotes in your manuscript. Double Space (2.0) the body of your manuscript.

Title Page

The title page should contain: 1) the title of the article, which should be concise but informative and should not include abbreviations or brand names; 2) a short running head of no more than 40 characters (count letters and spaces) typed at the bottom of the title page and identified as such; 3) first and last names of each author but not his/her titles, degrees, positions, or academic ranks. Attribution for the work should be stated separately (see below); 4) the name(s) of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed; 5) disclaimers, if any; 6) name, address, telephone and FAX numbers, and e-mail address of the author responsible for correspondence about the manuscript; 7) either the name and address of the author responsible for reprint requests or a statement that reprints will not be available from the author; and 8) the source(s) of support in the form of grants, equipment, or drugs; 9) CONFLICT OF INTEREST. Please note on the Title Page of your word document all conflicts of interest of any of the authors. If there are no conflicts, please state that fact; 10) No BRAND NAMES in the Title; and no registered trademark symbols throughout the manuscript; 11) Please include the WORD COUNT.

Abstract

The second page must carry an abstract of not more than 250 words. The abstract should consist of four sections labeled BACKGROUND, STUDY DESIGN AND METHODS (or Methods and Materials), RESULTS, and CONCLUSION. These sections should briefly describe, respectively, the objectives of the study or investigation, the basic procedures (study subjects and analytic methods), the main findings (giving specific data and the statistical significance, if possible), and the principal conclusions. Emphasize new and important aspects of the study. Do not use first-person pronouns in the abstract. Key words should follow the Abstract on the same page.

Text

The text of observational and experimental articles is usually divided into sections using the headings INTRODUCTION, MATERIALS AND METHODS, RESULTS, and DISCUSSION. Long articles may need subheadings within some sections to clarify content, especially in the Materials and Methods, Results, and Discussion sections. Other types of articles, such as reviews and editorials, may require other formats; authors should consult the Editor for guidance. Use as much active voice as possible in writing.

Introduction. Clearly state the purpose of the article. Summarize the rationale used for the study or observations. Give only pertinent references: do not review the subject extensively. Do not include data or conclusions from work being reported.

Case Report. Include only for manuscripts that focus on individual histories.

Materials and Methods. Describe your selection of observational or experimental subjects (patients or animals, including controls, and the number in each study group) clearly. Identify the methods, apparatus, equipment, reagents, and procedures used in sufficient detail to allow other colleagues to reproduce the results. Publication of an original research article implies that the authors are prepared to distribute freely to academic researchers for their own use any materials (e.g., cell lines, DNA clones, antibodies) used in the experiments. Provide model name or number, and the manufacturer's name (in parentheses) the first time a reagent, an apparatus, or any equipment is mentioned. Give references to established methods; provide references and brief descriptions of methods that are not well-known; describe new or substantially modified methods, give reasons for using them, and describe their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.

When reporting experiments conducted on humans, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the committee(s) on human experimentation of the institution(s) in which the experiments took place. Details that might identify patients should be avoided unless essential for scientific purposes. If identification of patients is unavoidable, their informed consent should be obtained.

When reporting experiments conducted on animals, indicate whether the institution's or the National Research Council's guide for the care and use of laboratory animals was followed. All manuscripts dealing with recombinant DNA research must indicate the physical and biologic containment procedures practiced, in accordance with the Health Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules established by the National Institutes of Health.

Statistics. Describe statistical methods in enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid sole reliance on statistical hypothesis testing, such as the use of p values, which fails to convey important quantitative information. Discuss the eligibility of experimental subjects. Give details about randomization. Describe the methods for and success of any blinding of observations. Report treatment complications. Specify the numbers of observations. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). References for study design and statistical methods should be to standard works (with pages stated) when possible, rather than to papers in which designs or methods were originally reported. Specify any general-use computer programs used.

Put general descriptions of methods in the Methods section. Avoid nontechnical uses of technical terms in statistics, such as ‘random’ (which implies a randomizing device), ‘normal’, ‘significant’, ‘correlation’, and ‘sample’. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols.

Results. Present your results in logical sequence in the text, tables, and/or illustrations. Do not repeat in the text any data presented in tables and/or illustrations; emphasize or summarize only important observations, and avoid tables displaying data showing insignificant differences among groups.

Discussion. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail the data given in the Results section or in tables or illustrations. Include in the Discussion the implications of the findings and their limitations, and relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the stated purpose of the study, but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by the data presented. Avoid claiming priority and alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but clearly label them as such. Recommendations, when appropriate, may be included.

Acknowledgments

Acknowledgments include one or more statements that specify: 1) contributions that should be acknowledged but do not justify authorship, such as general support by a departmental chairman; 2) technical help received; 3) financial and material support, specifying the nature of the support.

Persons who have contributed intellectually to the paper, but whose contributions do not justify authorship, may be named and their function or contribution described as, for example, ‘scientific adviser’, ‘critical review of study proposal’, ‘data collection’, or ‘participation in clinical trial’. Such persons must have given written permission to be named. Authors are responsible for obtaining this written permission from persons acknowledged by name, because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

Technical help should be acknowledged in a paragraph separate from paragraphs acknowledging other contributions.

References

Number the references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals superscripted (after any necessary punctuation). References cited only in tables or legends should be numbered in accordance with a sequence established by the first mention in the text of the table or illustration.

Please include the first three listed authors, et al. in the Reference List. Try to avoid using abstracts as references; ‘unpublished observations’ and ‘personal communications’ may not be used as references, although references to written, not oral, communications may be inserted (in parentheses) in the text. Give the name of the person from whom the communication was received and the date (month and year) of the communication. References to manuscripts accepted but not yet published may be included; designate the journal name, followed by ‘in press’ (in parentheses). Information from manuscripts submitted but not yet accepted should be cited in the text as ‘unpublished observations’ or ‘submitted for publication’ (in parentheses).

References must be verified by the author(s) against the original documents. Inclusive page numbers of articles are required. Authors may be asked to provide a copy of the document if necessary for verification.

Tables

Type each table clearly on a separate sheet. Do not submit photographs of tables. Number tables consecutively and provide a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory information in footnotes, not in the headings. For

footnotes, use the following symbols in this sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, etc. Identify statistical measures of variations such as SD and SEM. Omit internal horizontal and vertical rules (lines).

In general, a small table covers one column and is approximately 3.25 in or 80 mm wide and should not have more than four columns. For a large table that is to occupy the full width of a page, use no more than 8 to 10 columns over a width of approximately 6.7 in or 170 mm. In the text, cite each table in consecutive order.

If data from another published or unpublished source are used, obtain written permission to publish the data in TRANSFUSION. Enclose a copy of the permission when submitting the manuscript, and acknowledge the source fully. Some sources charge a fee to reprint information. It is the author's responsibility to pay any fees associated with publishing data from another source. TRANSFUSION does not pay for permission to reprint material, as it does not charge a fee for granting permission to use TRANSFUSION-copyrighted material.

In general, one table/figure per 500 words of text is acceptable. Tables that restate data presented in either the text or figures will not be accepted. The Editor may recommend that tables containing important backup data too extensive to be published may be made available online only as TRANSFUSION supplementary material. In that event, an appropriate statement will be added to the text.

Cover Illustrations

If you have a color picture you'd like us to consider for the cover, please submit it in one of the following ways: color print, slide, or separated film. If you are creating a computer color graphic, please save the file in either TIFF or EPS format with a minimum resolution of 300 d.p.i. at final size. The CMYK color process should be used in preference to RGB. Send the file and color proof to the Editor.

Illustrations/Figures

No more than 1 figure/table per 500 words, maximum 8. Large figures with several sections (1A, 1B, 1C, etc.) may be considered Supplemental data if the numbers are more than 8.

Illustrations include figures, photomicrographs, and photographs. There are three preferred formats for digital artwork submission: Encapsulated PostScript (EPS), Portable

Document Format (PDF) and Tagged Image Format (TIFF). We suggest that line art be saved as EPS files. Alternately, these may be saved as PDF files at 600 dots per inch (dpi) or better at final size. Tone art, or photographic images, should be saved as TIFF files with a resolution of 300 dpi at final size. For combination figures, or artwork that contains both photographs and labeling. We recommend saving figures as EPS files, or as PDF files with a resolution of 600 dpi or better at final size. More detailed information on the submission of electronic artwork can be found at: http://authorservices.wiley.com/submit_illust.asp?site=.

Titles for illustrations belong in the legends for illustrations, not on the illustrations themselves. If there are more than two figures, please individually number, using Arabic numbers. Photomicrographs must have internal scale markers, and the magnification must be stated. Symbols, arrows, or letters used in the photomicrographs should contrast with the background.

If any person is identifiable in a photograph, written permission from the subject(s) to use the photograph must accompany the manuscript.

Cite each figure in the text in consecutive order. If a figure has been published, acknowledge the original source and submit with the manuscript written permission from the copyright holder (usually the publisher or journal) to reproduce the material. Permission is required, even for one's own publications, except for documents in the public domain.

Photographs in color are published at the author's expense. Color reproduction in print is \$700 per figure.

Legends for Illustrations

Type legends for illustrations starting on a separate page, with Arabic numbers corresponding to the illustration numbers. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of illustrations, identify and explain each one in the legends. Explain internal scales and identify methods of preparation and staining of material that are illustrated in photomicrographs.

BLOOD GROUP TERMINOLOGY

Blood group terminology must follow the conventions and style described by PD Issitt and MC Crookston in 'Blood group terminology: current conventions' (Transfusion 1984;24:2-7).

Nomenclature of platelet-specific antigens should follow the conventions outlined in Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH, Kaplan C, Newman P, Kekomaki R, de Haas M, Aster R, Shibata, Y, Smith J, Kiefel V, Santosa S. Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sang* 2003;85:240-245. AABB. Standards for molecular testing for red cell, platelet, and neutrophil antigens. 1st ed. Bethesda, MD: AABB, 2008. Nomenclature of red cell antigens and genes should follow the conventions outlined in Garratty, G. Dzik W, Issitt PD, et. al. Terminology for blood group antigens and genes--historical origins and guidelines in the new millennium. *Transfusion* 2000;40:477-89.

UNITS OF MEASUREMENT

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter [m], kilogram [kg], liter [L]) or their decimal multiples. However, body weight may be reported in either kilograms (kg) or pounds (lb).

Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressure can be given in either torr or mmHg.

ABBREVIATIONS

The full term for which an abbreviation stands must precede its first use in the text for ALL abbreviations with the exception of units of measurement. Consult the following sources for additional standard abbreviations: 1) CSE Style Manual Committee. *Scientific Style and Format: The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers*. 7th ed. June, 2006. 2) O'Conner M, Woodford FP. *Writing scientific papers in English: an ELSE-Ciba foundation guide for authors*. Amsterdam, Oxford, New York: elsevier-Excerpta Medica, 1975; and 3) Day RA, Gaster B (2006) *How to Write and Publish a Scientific Paper* (6th Edition). Cambridge University Press, Cambridge.

No abbreviations should be used in the title of the manuscript.

4.ARTIGO CIENTÍFICO

AVALIAÇÃO IMUNOHEMATOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Ricardo Henrique Leal Souza¹, Osvaldo Alves de Meneses Neto¹.

¹Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil

AVALIAÇÃO IMUNOHEMATOLÓGICA E INFLUÊNCIA DA ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

RESUMO

Introdução: A anemia falciforme é uma doença genética responsável pela produção da hemoglobina S, possuindo uma grande variedade de apresentações clínicas. Uma das terapêuticas mais difundidas para o seu tratamento é a hemotransfusão, que embora ofereça benefício clínico, não é isenta de complicações, a exemplo da aloimunização. A presença de auto e aloanticorpos é fator relevante na triagem e na disponibilidade de hemoderivados para o tratamento. A relação entre a presença de aloimunização e as manifestações clínicas e laboratoriais dessa doença é pouco estudada na literatura e o objetivo do presente estudo é avaliar a frequência de anticorpos e a relação entre a aloimunização e as alterações clínicas e laboratoriais na anemia falciforme. **Métodos:** Esse é um estudo de coorte histórica, onde foram revisados os prontuários dos pacientes portadores de anemia falciforme do ambulatório de hematologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Os pacientes foram fenotipados como rotina pré-transfusional no hemocentro local. A média dos cinco últimos exames laboratoriais e a frequência de várias complicações clínicas foram comparadas entre aloimunizados e não aloimunizados. **Resultados:** A prevalência de pacientes aloimunizados no estudo foi de 19,6% com 12 tipos de aloanticorpos encontrados. Houve associação entre maior idade e maior número de transfusões e uso de hidroxiureia com a aloimunização, já a triagem neonatal não se mostrou protetora. A presença de anticorpos irregulares teve relação direta com a presença de autoanticorpos e com valores maiores de volume corpuscular médio (VCM). As demais variáveis clínicas não sofreram influência significativa da aloimunização.

Palavras-chave: Anemia falciforme, anticorpos, evolução clínica.

IMMUNOHEMATOLOGICAL EVALUATION AND INFLUENCE OF ERYTHROCYTAL ALOIMUNIZATION IN THE CLINICAL EVOLUTION OF PATIENTS WITH FALCIFORM ANEMIA

ABSTRACT

Introduction: Sick cell anemia is a genetic disease responsible for the production of hemoglobin S, with a wide variety of clinical presentations. One of the most widespread therapies for its treatment is hemotransfusion, which although it offers clinical benefit, is not free of complications, like alloimmunization. The presence of auto and alloantibodies is a relevant factor in the selection and availability of blood products for treatment. The relationship between the presence of alloimmunization and the clinical and laboratory manifestations of this disease is little studied in the literature and the objective of the present study is to evaluate the frequency of antibodies and the relationship between alloimmunization and clinical and laboratory abnormalities in sickle cell anemia. **Methods:** This is a historical cohort study, in which the medical records of patients with sickle cell anemia at the pediatric hematology outpatient clinic of the University Hospital of the Federal University of Sergipe were reviewed. Patients were phenotyped as a pre-transfusion routine at the local hemocenter. The mean of the last five laboratory tests and the frequency of various clinical complications were compared between alloimmunized and non-alloimmunized patients. **Results:** The prevalence of alloimmunized patients in the study was 19.6% with 12 types of alloantibodies found. There was an association between older age and higher number of transfusions and use of hydroxyurea with alloimmunization, since neonatal screening was not protective. The presence of irregular antibodies was directly related to the presence of autoantibodies and to higher values of mean corpuscular volume (MCV). The other clinical variables were not significantly influenced by alloimmunization.

Key words: Sick cell anemia, antibodies, clinical course.

Introdução

A anemia falciforme (AF) é a doença hereditária monogênica mais frequente no Brasil. Tem como características marcantes a presença de anemia hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos que contribuem para a ocorrência de lesões em múltiplos sistemas e órgãos.^{1; 2} Atualmente há a estimativa de que haja entre 25.000 e 30.000 portadores dessa doença no Brasil, com cerca de 3.500 novos casos diagnosticados a cada ano.^{2;3} A anemia falciforme é considerada um problema de saúde pública tanto pela grande prevalência quanto pelo número de complicações que a doença pode causar e por seu impacto na qualidade de vida e na produtividade dos indivíduos.⁴ O grau elevado de morbimortalidade e de custos para o Estado levaram à implantação de programas de triagem neonatal para o diagnóstico precoce,⁵ o que permite melhor acompanhamento, melhor tratamento e a redução das complicações da doença.⁶

A terapêutica atual foi um avanço no cuidado com pacientes acometidos pela AF, o que se deu com o advento do uso de hidroxiureia, droga que tem resultados positivos e comprovado papel na redução da necessidade de transfusões sanguíneas, das complicações e da mortalidade.⁷ Não obstante os avanços, as transfusões sanguíneas permanecem desempenhando papel relevante na terapêutica, com destaque para o controle de eventos agudos, crises de vaso-oclusão (p. ex. acidentes vasculares encefálicos, síndrome torácica aguda e sequestro esplênico) e como prevenção de acidentes vasculares encefálicos.⁸ Cerca de 90% dos pacientes adultos com anemia falciforme já foram submetidos à transfusão sanguínea em algum momento da sua vida. As altas taxas de transfusão e o maior número das mesmas em comparação com a população em geral tornam esses pacientes mais sujeitos a desenvolverem complicações decorrentes de hemotransfusões.⁹ A mais emblemática dessas complicações é a aloimunização, uma complicação frequente nos pacientes submetidos a transfusões de hemácias que pode levar a sérias repercussões hematológicas.¹⁰ Ela é

desencadeada quando há exposição do sistema imune a antígenos eritrocitários durante a transfusão de hemácias¹¹ e sua ocorrência está relacionada ao aumento da prevalência de dor crônica ($p = 0,013$) e à redução da sobrevida quando comparadas com pacientes não aloimunizados ($p = 0,01$).¹² Outro fator agravante é que a aloimunização eritrocitária limita a disponibilidade de concentrados de hemácias para futuras hemotransfusões, diminuindo a probabilidade de encontrar sangue compatível.¹³

O objetivo desse artigo é analisar a incidência de aloimunização eritrocitária e antígenos eritrocitários numa coorte de pacientes com anemia falciforme, acompanhados em um ambulatório de hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, bem como avaliar se há influência desses fatores na evolução clínica e laboratorial desses pacientes.

Pacientes e Métodos

O presente trabalho avalia longitudinalmente as coortes históricas, tendo avaliado transversalmente algumas variáveis. Foram incluídos 281 pacientes portadores de anemia falciforme (genótipo SS), acompanhados pelo Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Os dados foram obtidos por meio de revisão dos prontuários dos pacientes e fazem referência ao teste do pezinho, à idade, ao sexo, ao uso de hidroxiureia, às variáveis laboratoriais e à quantidade de internações por ano.

Também foram utilizados dados do Hemocentro de Sergipe (HEMOSE) referentes à quantidade de transfusões de hemácias por paciente. Os dados foram coletados a partir do banco de dados do HEMOSE que teve início em 2010. Dessa forma não houve possibilidade de coletar dados anteriores a esse ano.

Os exames imuno-hematológicos foram realizados como rotina pré-transfusional no hemocentro local, sendo compostos por: tipagem sanguínea; pesquisa de anticorpos utilizando para isso as provas de Coombs direto e indireto; e fenotipagem eritrocitária estendida (antígenos A, B, D, C, c, E, e, K, k, cw, M, N, S, s, Fy(a), Fy(b), Kpa, Kpb, JK(a), JK(b), P1, Lea, Leb, Lua, Lub). Para as amostras que apresentaram anticorpos irregulares foi realizada a identificação por meio de reação de painel de hemácias marcadas, a qual utilizou o método de aglutinação em coluna e de centrifugação em gel (Biorad).

As variáveis numéricas foram comparadas entre os grupos por meio de um teste de médias (teste “t” independente ou pareado, conforme adequado). As variáveis categóricas foram expressas em valores proporcionais, e as comparações entre grupos, pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. O nível de significância estatística será $p < 0,05$.

Resultados

Da coorte inicial composta de 281 pacientes, 9 foram excluídos devido à impossibilidade de acesso aos prontuários dos mesmos, totalizando uma amostra de 272 pacientes. A frequência de pacientes do sexo masculino foi de 52,94% (144) e do sexo feminino de 47,06% (128). A média de idade encontrada na população estudada foi de 18,1 anos. Desses, 71 pacientes (26,1%) foram diagnosticados pela triagem neonatal. Os pacientes submetidos às hemotransfusões totalizaram 181 (66,5%) com uma média de 6,1 transfusões/paciente entre todos os pacientes e 9,3, quando considerados apenas os pacientes transfundidos. Esses últimos foram categorizados pelo número de transfusões em três grupos: os que receberam menos de cinco, entre cinco e dez e mais que dez transfusões, como apresentado na Figura 1. No processo de identificação dos antígenos eritrocitários dos pacientes foram encontrados 22 tipos com frequências variadas, sendo os mais prevalentes “e”, “c” e “KpB” (Tabela 1). Ainda dentre os pacientes que receberam transfusão havia 34 pacientes aloimunizados (19,6%), sendo encontrados 12 diferentes tipos de anticorpos, dentre os quais foram mais frequentes os anticorpos NI (não identificados), seguidos pelo E, e, C, Jka, Fya, e Kell, conforme a figura 2. Chama a atenção o percentual de aloimunização entre os pacientes com anticorpos “e”. A aloimunização esteve relacionada com a maior média de idade e com a maior frequência de uso de hidroxiureia. A triagem neonatal não se mostrou protetora para a aloimunização e não houve diferença significativa entre os sexos dos pacientes. A presença de autoanticorpos foi maior nos pacientes aloimunizados em comparação com os pacientes não aloimunizados (tabela 2).

Dos exames laboratoriais avaliados, somente o VCM (volume corpuscular médio) guardou relação direta com a ocorrência de aloimunização ($p = 0,036$), tendo sido demonstrado nos pacientes aloimunizados um valor maior de VCM quando submetidos à comparação com os

pacientes não aloimunizados. Os demais exames não apresentaram significância estatística em sua relação com a aloimunização eritrocitária (tabela 3).

Não foi observada influência da presença de aloimunização na frequência de internações embora pacientes aloimunizados tivessem maior número de internações ($p = 0,49$). Por outro lado, o número de transfusões foi determinante na presença ou não da aloimunização eritrocitária, apresentando os pacientes aloimunizados uma média de 16,5 transfusões enquanto os pacientes não aloimunizados tiveram em média 7,9 transfusões ($p = 0,0005$) (Tabela 3).

Discussão

Dentre as complicações que podem se desenvolver a partir de transfusões de hemácias como terapêutica na anemia falciforme, a aloimunização é a mais freqüente, sendo responsável por reações hemolíticas que podem ser tanto agudas quanto tardias. A reação tardia que tem como característica a hiper-hemolise é a mais temida por seus efeitos danosos ao paciente.¹⁴

Somado a isso existe a associação de presença de aloanticorpos e produção de auto anticorpos,¹² redução de sobrevida e maior prevalência de dor crônica.¹⁵

No presente estudo a presença de aloimunização em 19,6% dos pacientes guardou compatibilidade com a frequência encontrada em outros estudos que obtiveram variação entre 7 e 52%.^{11;12;13;15;16;17;18;19;20;21} Na amostra foram identificados 11 aloanticorpos, porém, na maioria das amostras positivas não foi possível identificar o anticorpo, dado que difere de outros estudos que publicaram o predomínio de anti-Kell,¹¹ anti M²⁰ e anti-E.^{16,17} Limitação do método de pesquisa utilizado para identificação de aloanticorpos provavelmente é a causa do grande número de NI observado. Foi utilizado apenas a fenotipagem eritrocitária em gel, sem técnicas adicionais para casos de anticorpos não identificados. É preciso destacar que foram identificados 5 pacientes com anti-e positivo e na amostra existe apenas 6 pacientes com antígeno “e” negativo. Essa alta taxa de aloimunização (83%) entre esses pacientes é explicada pela grande prevalência de indivíduos “e” positivo na população geral e consequentemente nos doadores de sangue. Ressalta-se a importância da realização de fenotipagem eritrocitária pré-transfusional principalmente para pacientes negativos para antígenos de alta frequência.^{13;22}

Foi observada relação direta entre a maior frequência de aloanticorpos e a maior média de idade ($p=0,026$) o que mostra semelhança com outros estudos que encontraram essa associação ($p=0,01$).¹⁶ Em nosso estudo, a variável sexo não demonstrou relação com a presença de aloanticorpos ($p=0,41$), concordando com outros estudos que não demonstraram

tal associação,^{12,16,21} ao passo que outro estudo desenvolvido por Zanette et al. (2010) encontrou relação entre o sexo feminino e a aloimunização ($p=0,033$).^{17,23}

O uso de hidroxiureia esteve relacionado com maior frequência de aloimunização, com significância estatística o que se relaciona à maior gravidade dos pacientes que usam a medicação e que também necessitam de hemotransfusões.

A triagem neonatal não mostrou-se protetora para aloimunização ($p = 0,08$), pois toda a população do estudo realiza transfusão no mesmo serviço de hemoterapia vinculado ao Sistema Único de Saúde do Brasil que é submetido à irregularidade de fornecimento de reagentes para realização de fenotipagem em todas as transfusões.

A presença de autoanticorpos, detectada pelo teste de Coombs direto, esteve diretamente associada à aloimunização eritrocitária ($p = 0,000006$) em consonância com os estudos de Telen et al. e Nickel et al..^{12,16} Essa relação pode ser explicada pela influência do status inflamatório na fisiopatologia dos anticorpos.⁷

Pacientes aloimunizados tiveram maior número de internações por ano, porém sem representatividade estatística ($p=0,49$), o que concorda com Telen et al. que apresentaram ($p = 0,539$).¹²

Ficou evidenciado no presente estudo que repetidas hemotransfusões, por representar exposições recorrentes a diversos antígenos eritrocitários, têm a capacidade de aumentar a aloimunização. Essa evidência se traduz pela média de 16,05 transfusões entre aloimunizados e 7,09 entre não aloimunizados ($p = 0,0005$). Os dados obtidos concordam com Telen et al. que encontraram dados estatisticamente significantes ($p = 0,017$).¹² Allali et al. notaram associação entre alto número de hemotransfusões e aloimunização.²⁰ Alves Pinto et al. encontraram relação entre aloimunização e número de transfusões maior que 10.¹⁹ Outros estudos obtiveram resultados semelhantes ao nosso, contudo sem diferença estatística.¹⁷ Por outro lado, McNerney et al. apresentam o caso de um garoto de três anos de idade que

desenvolveu auto e alo anticorpos após a primeira transfusão de única unidade de concentrado de hemácias 24 e Sakhalkar et al. encontraram aloanticorpos em 21 pacientes após a primeira hemotransfusão.^{24, 25}

A média do VCM apresentou relevância estatística quando comparadas entre os pacientes aloimunizados e não aloimunizados sendo maior nos pacientes que apresentaram antígenos anti-eritrocitários ($p = 0,036$). O uso de hiroxiureia aumenta o VCM e os pacientes aloimunizados do estudo utilizam mais essa medicação. (tabela 2). Nos demais exames laboratoriais não houve relevância estatística ao comparar os grupos citados; enquanto Telen et al. encontraram dosagem de hemoglobina menor nos aloimunizados ($p = 0,04$) e ferritina maior nesse público ($p = 0,042$).¹² Zanette et al. também notaram média de valor de hemoglobina e desidrogenase láctica menor em pacientes aloimunizados, porém sem significância estatística.¹⁷

É de fundamental importância que sejam adotadas medidas que previnam a aloimunização em pacientes com anemia falciforme, prevenindo complicações e reações transfusionais.^{10;26;27;28}

A fenotipagem estendida dos doadores e dos pacientes deve ser utilizada de forma rotineira em todas as transfusões.^{5,27}

A presença de algum estado pró-inflamatório no momento da hemotransfusão se associa ao risco aumentado de aloimunização, devido às altas taxas de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α durante os eventos de agudização.²⁹ O conhecimento dessa característica fisiopatológica aparece como uma possibilidade futura de profilaxia à aloimunização e autoimunização com base no uso de imunomoduladores.^{10;30}

Referências

1. Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes Brasília: Anvisa, 2002. p.10-12.
2. Cançado, R. D.; Jesus, J. A. A doença falciforme no Brasil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 29, n. 3, p. 204-206, 2007. ISSN 15168484.
3. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme. Brasília: Ministério da Saúde - Brasil 2016.
4. Galiza Neto, G. C. D.; Pitombeira, M. D. S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 39, p. 51-56, 2003. ISSN 1676-2444.
5. Domingos, C. R. B. Diagnóstico laboratorial das doenças falciformes em neonatos e após sexto mês de vida. In: ANVISA (Ed.). Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. 1 ed. Brasília: Anvisa, 2002. p.22-26.
6. Costa, F. F.; Conran, N.; Fertrin, K. Y. Anemia falciforme. In: Zago, M. A. (Ed.). Tratado de hematologia. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p.205-223.
7. Azar, S.; Wong, T. E. Sick Cell Disease: A Brief Update. Medical Clinics of North America, v. 101, n. 2, p. 375-393, 2017/03/01/ 2017. ISSN 0025-7125.
8. McGann P.T., Nero A.C., Ware R.E. (2017) Clinical Features of β -Thalassemia and Sick Cell Disease. In: Malik P., Tisdale J. (eds) Gene and Cell Therapies for Beta-Globinopathies. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1013. Springer, New York, NY.
9. Yee, M. E. M., Josephson, C. D., Winkler, A. M., Webb, J., Luban, N. L. C., Leong, T., ... Fasano, R. M. (2018). Hemoglobin A clearance in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy. Transfusion, 58(6), 1363–1371.
10. Yazdanbakhsh, K.; Ware, R.; Noizat-Pirenne, F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood. 120: 528-537 p. 2012.
11. Helman, R.; Cançado, R. D.; Olivatto, C. Incidence of alloimmunization in sickle cell disease: experience of a center in São Paulo. Einstein (São Paulo, Brazil), v. 9, n. 2, p. 160, 2011. ISSN 1679-4508.
12. Telen, M. J., Afenyi-Annan, A., Garrett, M. E., Combs, M. R., Orringer, E. P., & Ashley-Koch, A. E. (2014). Alloimmunization in sickle cell disease: changing antibody specificities and association with chronic pain and decreased survival. Transfusion, 55(6pt2), 1378–1387.

13. Lasalle-Williams, M. *et al.* Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14- year experience from a single center (CME. Transfusion, Malden, USA, v. 51, n. 8, p. 1732-1739, 2011. ISSN 0041-1132.
14. Chou, S. T. (2013). Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. Hematology, 2013(1), 439–446.
15. Nickel, R. S. *et al.* Impact of red blood cell alloimmunization on sickle cell disease mortality: a case series. Transfusion, v. 56, n. 1, p. 107-114, 2016. ISSN 0041-1132.
16. Nickel, R. S. *et al.* Immunophenotypic parameters and RBC alloimmunization in children with sickle cell disease on chronic transfusion. American Journal of Hematology, v. 90, n. 12, p. 1135-1141, 2015. ISSN 0361-8609.
17. Zanette, A. M. D. Alloimmunization and clinical profile of sickle cell disease patients from Salvador - BRAZIL. Ethnicity & Disease, v. 20, n. 2, p. 136-142, 2010. ISSN 1049510X.
18. Ben Salah, N. *et al.* Immunisation anti-érythrocytaire et anti-HLA au cours des hémoglobinopathies. Transfusion Clinique et Biologique, v. 21, n. 6, p. 314-319, 2014/12/01/ 2014. ISSN 1246-7820.
19. Alves Pinto, P. C.; Pellegrini Braga, J. A.; Nunes dos Santos, A. M. Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 57, n. 6, p. 668-673, 2011/11/01/ 2011. ISSN 0104-4230.
20. Allali, S. *et al.* Prevalence and risk factors for red blood cell alloimmunization in 175 children with sickle cell disease in a French university hospital reference centre. British Journal of Haematology, v. 177, n. 4, p. 641-647, 2017. ISSN 0007-1048.
21. Miller, S. T. *et al.* Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: prevalence in 2010. Transfusion, Malden, USA, v. 53, n. 4, p. 704-709, 2013. ISSN 0041-1132.
22. Harmening, D. Técnicas Modernas em Banco de Sangue e Transfusão. Rio de Janeiro: Revinter, 2006
23. Aygun, B. *et al.* Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. Transfusion, Boston, MA, USA, v. 42, n. 1, p. 37-43, 2002. ISSN 0041-1132.
24. Mcnerney, M. E. *et al.* Development of warm auto- and allo- antibodies in a 3- year old boy with sickle cell haemoglobinopathy following his first transfusion of a single unit of red blood cells. Blood transfusion = Trasfusione del sangue, v. 8, n. 2, p. 126, 2010. ISSN 1723-2007.

25. Sakhalkar, V. S. *et al.* Allosensitization in Patients Receiving Multiple Blood Transfusions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Oxford, UK, v. 1054, n. 1, p. 495-499, 2005. ISSN 0077-8923.
26. Noizat-Pirenne, F. Relevance of blood groups in transfusion of sickle cell disease patients. *Comptes rendus - Biologies*, 2012. ISSN 1631-0691.
27. Noizat-Pirenne, F. Relevance of alloimmunization in haemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion clinique et biologique*, v. 19, n. 3, p. 132-138, 2012. ISSN 1246-7820.
28. Vichinsky, E. P. The prevention and management of alloimmunization in sickle cell disease: The benefit of extended phenotypic matching of red blood cells. *Immunohematology*, v. 28, n. 1, p. 20-23, 2012. ISSN 0894203X.
29. Fasano, R. M. *et al.* Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of transfusion in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*, v. 168, n. 2, p. 291-300, Jan 2015. ISSN 0007-1048.
30. Noizat-Pirenne, F. *et al.* The use of rituximab to prevent severe delayed haemolytic transfusion reaction in immunized patients with sickle cell disease. *Vox Sang*, v. 108, n. 3, p. 262-7, Apr 2015. ISSN 0042-9007.

ANEXOS

Tabela 1. Frequência de antígenos eritrocitários nos pacientes com anemia falciforme.

	Positivo (n)	%
C	92	54,4
c	156	92,3
E	54	31,9
e	163	96,4
Cw	3	1,8
Duffy a	90	54,8
Duffy b	94	56,6
JK a	130	83,8
JK b	100	64,5
K	151	99,3
Kell	7	4,1
Kpa	11	7,1
KpB	155	99,3
Lewis a	27	17,3
Lewis b	94	60,2
Lutheran a	26	16,7
Lutheran b	152	96,8
M	136	82,9
N	127	77,9
S	88	53,3
S	153	91,6
P1	144	92,3

Tabela 2: Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de anemia falciformes.

	Frequência (n)	%
Sexo (M)	144	52,94
Triagem neonatal (sim)	71	26,1
Aloimunizados (sim)	34	19,6
Hidroxiureia (sim)	98	31,55

Figura 1: Número de transfusões.

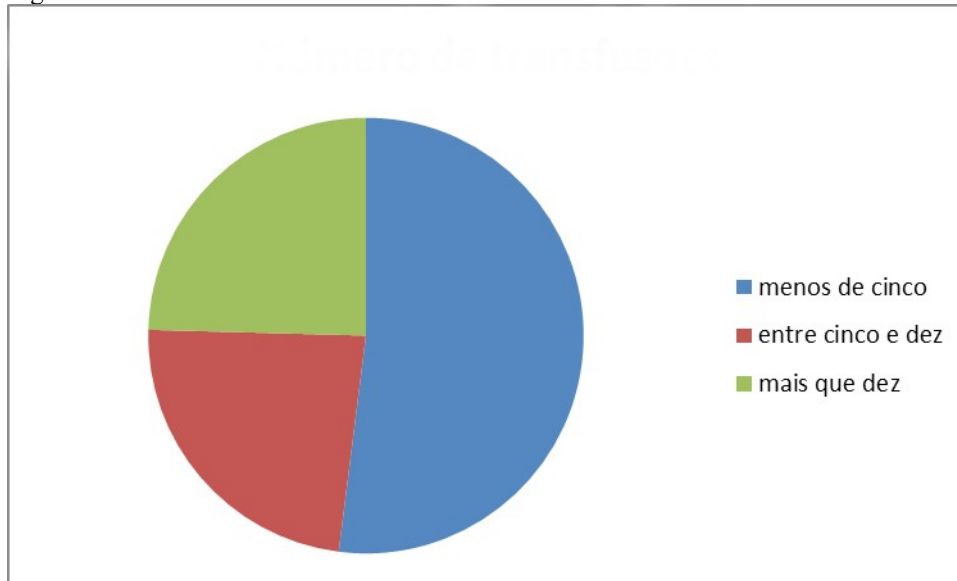


Tabela 3: Comparação entre as variáveis epidemiológicas e clínicas e aloimunização.

	Aloimunização (sim)	Aloimunização (não)	<i>P</i>
Idade (anos)			
Média	18,1	14,5	0,026
Mediana	17	14	
Min-máx	4-36	1-37	
Hidroxiureia			
Sim	21 (61,7%)	56 (40,3%)	0,019
Não	13 (38,3%)	83 (59,7%)	
Sexo			
Masculino	20 (58,8%)	68 (48,9%)	0,19
Feminino	14 (41,2%)	71 (51,1%)	
Triagem neonatal			
Sim	2 (5,9%)	23 (16,5%)	0,08
Não	32 (94,1%)	116 (83,5%)	
Coombs direto			
Sim	25 (73,5%)	4 (2,9%)	0,00007
Não	9 (26,5%)	133 (97,1%)	

Tabela 4: Relação entre aloimunização e média das variáveis clínicas e laboratoriais na doença falciforme.

	Aloimunização (sim)	Aloimunização (não)	P
	Média	Média	
Hemoglobina	8,2	8,1	0,68
VCM	96,3	92,7	0,036
Leucócitos	12,069	12,557	0,53
Monócitos	881	1,059	0,52
Reticulócitos	8,1%	8,3%	0,69
LDH	957	848	0,05
BI	2,7	2,4	77
Ferritina	976	795	0,3
Internação/ano	0,85	0,73	0,49
Nº de transfusões	16,5	7,9	0,0005
Plaquetas	524,594	404,996	0,8

Figura 2: Frequências dos anticorpos irregulares

