



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

**SÉRGIO REIS MARQUES**

**ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E ALOIMUNIZAÇÃO EM UMA COORTE  
DE PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

**ARACAJU 2017**

**SÉRGIO REIS MARQUES**

**ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E ALOIMUNIZAÇÃO EM UMA COORTE  
DE PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como um dos pré-requisitos para a conclusão do curso de Medicina

Orientador: Dr. Osvaldo Alves de Menezes Neto

Aracaju 2017

## FICHA CATALOGRÁFICA

---

Reis Marques, Sérgio

ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E ALOIMUNIZAÇÃO EM UMA COORTE DE PACIENTES JOVENS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME/ Sérgio Reis Marques.- - Aracaju, 2017.

00f.

Orientador: Profº Osvaldo Alves de Menezes Neto

Monografia ( Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Sergipe, Centro de Ciências Biológicas e da saúde, Departamento de Medicina.

1. Anemia Falciforme
2. Transfusão
3. Aloimunização
4. Hematologia Clínica I.

Título

CDU

---

SÉRGIO REIS MARQUES



**ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E ALOIMUNIZAÇÃO EM UMA COORTE  
DE PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

---

Autor: Sérgio Reis Marques

---

Orientador: Osvaldo Alves de Menezes Neto

ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E ALOIMUNIZAÇÃO EM UMA COORTE DE  
PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Monografia apresentada ao departamento  
de Medicina como requisito parcial à  
conclusão do curso graduação de Medicina  
da Universidade Federal de Sergipe.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por sempre me fazer confiante e acreditar que sempre posso mais!

À minha mãe por nunca ter desistido de mim e sempre ter acreditado que eu conseguiria. Obrigado por ser para mim, exemplo de caráter, determinação, me ensinou a não desistir dos meus sonhos, mesmo quando o mundo diz que não é possível e todos os obstáculos do mundo colocam-se como barreiras.

À minha tia e segunda mãe, Edilene Maria dos Reis, por ser muito mais que uma tia, ser uma mãe em todos os momentos em que precisei. Meu muito obrigado. Espero um dia poder retribuir tanto amor.

Ao meu orientador, Dr Osvaldo, pela amizade, confiança e por ter toda paciência do mundo para me orientar nessa Monografia.

À Dra Rosana Cipolotti e Dra Simone Viana pela parceria neste árduo trabalho.

Aos meus primos que são muitos, obrigado por toda irmandade, por todo carinho que sempre tiveram comigo. Amo vocês.

Aos meus irmãos, por sempre estarem presentes em minha vida e por me ajudarem quando eu sempre preciso.

Por fim, aos amigos que não ousarei mencionar nomes para que não esqueça nenhum, vocês são muito importantes em minha vida. Sintam-se abraçados e amados!!

**MUITO OBRIGADO!**

“Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não têm alicerces. Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais. Sonhe, trace metas, estabeleça prioridades e corra riscos para executar seus sonhos. Melhor é errar por tentar do que errar por omitir.”

Augusto Cury

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Estrutura da hemoglobina

**Figura 2.** Curva de dissociação da hemoglobina

**Figura 3.** Processo de polimerização da hemoglobina

**Figura 4.** Distribuição da tipagem sanguínea dos pacientes portadores de anemia falciforme

**Figura 5.** Frequência dos anticorpos irregulares encontrados nos pacientes com anemia falciforme

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1.** Manifestações clínicas da doença falciforme

**Tabela 2.** Dados epidemiológicos e imunohematológicos dos pacientes portadores de anemia falciforme

**Tabela 3.** Fatores de risco para aloimunização

**Tabela 4.** Frequência dos antígenos eritrocitários nos pacientes com anemia falciforme

## **LISTA DE SIGLAS**

**AF**-Anemia falciforme

**DF**-Doença falciforme

**Hb**-Hemoglobina

**HbF**-Hemoglobina fetal

**HbS**-Hemoglobina S

**STA**-Síndrome torácica aguda

**HU**-Hidroxiureia

**AINES**-Antiinflamatório não esteroideal

**CH**-Concentrado de hemácias

**AVC**-Acidente vascular cerebral

# SUMÁRIO

<b>I- REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
1. Introdução .....	11
2. Anemia Falciforme .....	12
3. Quadro Clínico .....	14
4. Epidemiologia .....	15
5. Diagnóstico .....	16
6. Tratamento .....	17
7. Terapia Transfusional .....	18
8. Antígenos eritrocitários e aloimunização Eritrocitária .....	19
<b>II- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>21</b>
<b>III- NORMAS DE PUBLICAÇÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>IV- ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>29</b>
1. Resumo .....	30
2. Abstract .....	31
3. Introdução .....	32
4. Pacientes e métodos .....	33
5. Resultados .....	34
6. Discussões .....	39
7. Conclusão .....	40
8. Referência Bibliográficas .....	41

## I- REVISÃO DE LITERATURA

### 1. Introdução

A hemoglobina, subunidade funcional e principal constituinte celular, representa um importante fator do controle de integridade do eritrócito. São frações proteicas e como todas as proteínas são constituídas por unidades menores (aminoácidos) que se associam em cadeias polipeptídicas (globinas). Cada cadeia é composta por uma molécula heme, responsável pelo transporte de oxigênio. (ALEXANDRE, MARINI, 2013)

A hemoglobina tipo A1 é composta por duas globinas do tipo alfa e duas do tipo beta, compondo um tetrâmero com formato globular (figura 1). O peso molecular das hemoglobinas humanas é próximo de 64.500 dáltons, com pequenas variações entre os diferentes tipos. Todas as moléculas de hemoglobinas das fases embrionária, fetal e pós-nascimento têm 574 aminoácidos. (NAOUM, 2004)

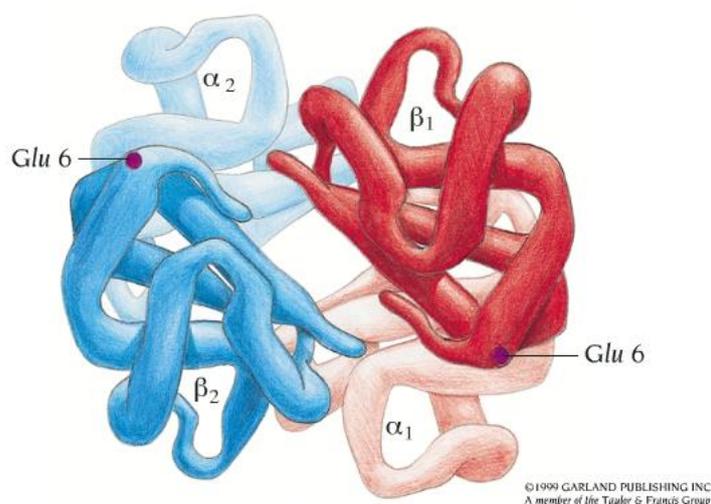


Figura 1. Estrutura da hemoglobina

Essa disposição em tetrâmero só é possível devido as ligações físico-químicas de diferentes intensidades que possibilitam a movimentação da molécula durante a oxigenação (NAOUM, 2004). Qualquer fator que venha a prejudicar a interação entre as ligações e conseqüentemente alterações nas moléculas podem acarretar conseqüências extremas sobre a solubilidade citoplasmática, sendo a anemia falciforme um exemplo clássico (ZAGO, 2001).

Quase todo o oxigênio transportado pelo sangue está ligado à hemoglobina. Cada cadeia polipeptídica da globina une-se a um núcleo prostético de ferro, a ferroprotoporfirina IX (heme), que possui a propriedade de receber, ligar e/ou liberar o oxigênio para os tecidos. Cada porção heme pode se ligar a uma única molécula de oxigênio; por conseguinte, a molécula de hemoglobina pode então transportar até quatro moléculas de oxigênio (HARRISSON, 2002). Os eritrócitos ao passarem pelos pulmões têm suas moléculas de hemoglobinas saturadas em 96% de oxigênio que serão gradualmente liberados para os tecidos. No sangue venoso que retorna ao coração, a hemoglobina está apenas 64% saturada de oxigênio. (NAOUM, 2004). Assim, o sangue que passa através dos tecidos libera perto de um terço do oxigênio que transporta. Esse mecanismo depende da afinidade por oxigênio da hemoglobina, expressa graficamente pela curva de dissociação hemoglobina-oxigênio. (Figura 2). Nota-se a influência exercida pela temperatura, pela concentração de 2,3-difosfoglicerato e pelo pH no comportamento da curva.

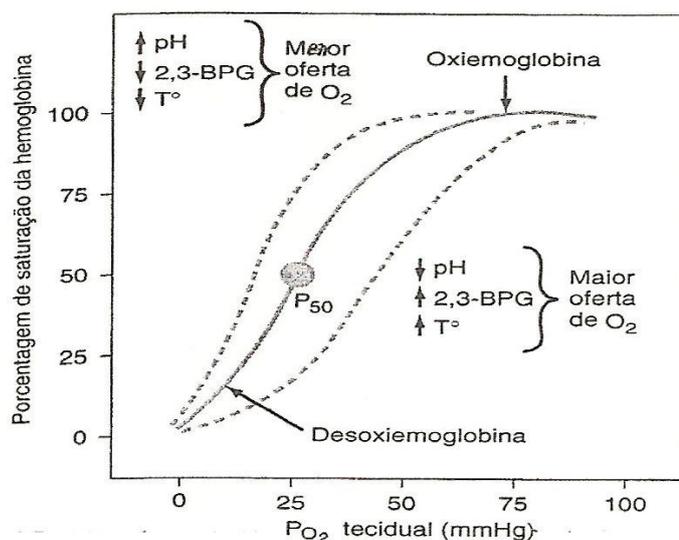


Figura 2: Curva de dissociação da hemoglobina. (Adaptada HARRISON, 2002, p. 709)

## 2. Anemia Falciforme

A anemia falciforme (AF) é uma doença hematológica hereditária descrita pela primeira vez em 1910 por Herrick (SOUZA et al., 2016). É uma doença hemolítica, homozigótica, autossômica recessiva, decorrente de uma alteração genética. A alteração

molecular que ocorre na anemia falciforme é a substituição de uma base no códon 6 da região codificadora da globina beta ( $\beta$ ), com substituição do nucleotídeo adenina pela timina. Esta troca provoca a mudança do aminoácido Valina pelo Ácido Glutâmico, resultando na formação da Hb S (SIZILIO et al., 2016).

Essa alteração por qual passa a hemoglobina leva a mudanças na estrutura e na solubilidade da molécula levando a agregação e polimerização (figura 3), que enrijece e distorce o eritrócito, o qual adquire formato de foice, quando ocorre a sua desoxigenação. Essa alteração morfológica na hemácia afeta a oxigenação do organismo, causando diversas complicações nos pacientes portadores de anemia falciforme (SIZILIO et al., 2016).

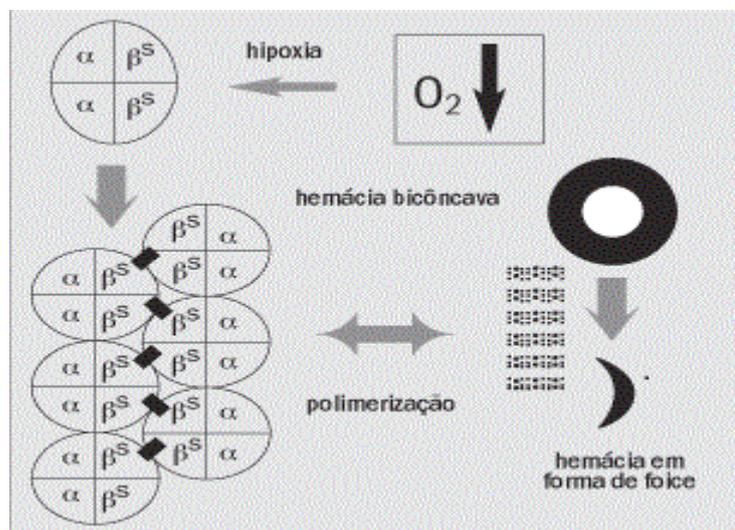


Figura 3. Processo de polimerização da hemoglobina

Dentre outros problemas temos a retirada precoce do eritrócito da corrente sanguínea (hemólise) e maior propensão a eventos trombóticos (GÓMEZ-CHIARI, PUIGBERT, ARAMBURU, 2003). A inflamação crônica, lesão microvascular, ativação da coagulação, associado a lesão do endotélio que expõe o fator tecidual, desencadeia cascatas de coagulação. No organismo do paciente esse processo causa dor, que associada a isquemia tecidual aguda causada pelo vaso oclusão, anemia hemolítica e insuficiência renal e dos órgãos (ZAGO, 2009).

Segundo SOUZA et al (2016, p.163) a expressão clínica da hemoglobina S é muito variável, com alguns pacientes tendo vida quase normal, sem crises, enquanto outros sofrem crises graves desde os primeiros meses de vida, podendo morrer no início da infância ou quando adultos jovens. Fato este, que motivou estudos a procura de fenótipos

moduladores de gravidade (STEINBERG, 2005; FIGUEIREDO, 2007; NOURAIIE, 2012).

A doença manifesta-se em indivíduos homozigóticos para a hemoglobina S podendo-se associar com outras hemoglobinopatias, fato este que pode resultar em doença falciforme com diversos graus de gravidade (DI NUZZO, FONSECA, 2004).

### **3. Quadro Clínico**

A anemia falciforme se manifesta essencialmente como um quadro de hemólise crônica associada a múltiplas disfunções orgânicas progressivas. A maioria dos pacientes apresenta uma evolução pontuada por crises algicas recorrentes, que se iniciam a partir do momento que os níveis de hemoglobina Fetal (HbF) fisiologicamente aumentados nos seis primeiros meses de vida começam a se reduzir, aumentando-se a expressão do gene mutante da cadeia beta, o que se acompanha de um aumento proporcional nos níveis de HbS. A presença de maior percentual de HbF no paciente com AF tende a reduzir as manifestações clínicas do paciente, tendo em vista que a HbF inibe a polimerização da HbS.

Os principais órgãos alvos da doença são baço, ossos, rins, cérebro, pulmão, pele e coração. A lesão dos tecidos é produzida principalmente por hipóxia resultante da obstrução dos vasos sanguíneos por acúmulo de eritrócitos falcizados. A expectativa de vida dos falcêmicos é inferior à da população geral. De modo geral, a perspectiva atual de sobrevivência dos portadores é de 42 anos para homens e 48 anos para mulheres (RAPHAEL; VICHINSKY, 2005; LIONNET et al, 2012). Sabe-se por tanto que o prognóstico melhorou muito nas últimas décadas se considerarmos que por volta de 1970 os falcêmicos não sobreviviam por mais do que 20 anos.

As manifestações mais comuns em pacientes falciformes são as crises vaso oclusivas e crises dolorosas. A segunda maior causa de morte precoce é a síndrome torácica aguda (STA) seguida por infecções, sequestro esplênico, priapismo, acidente vascular cerebral, crise aplástica sintomas de hipóxias e lesões teciduais. As principais alterações clínicas estão listadas na tabela...

Tabela 1. Manifestações clínicas da doença falciforme (Adaptada LIONNET et al, 2012)

---

Vaso-oclusão
Necrose avascular da medula óssea
Aumento do risco de infecções por germes encapsulados
Fibrose esplênica progressiva
Osteomielite
Síndrome torácica aguda
Vasculopatia cutânea (úlceras crônicas)
Priapismo
Retinopias proliferativas
Acidente vascular encefálico
Acometimento renal (tubulopatia/ insuficiência renal crônica)
Seqüestro de glóbulos vermelhos (esplênico e hepático)
Crescimento e desenvolvimento puberal atrasados
Hemólise (aguda e crônica)
Anemia (Hb entre 6 e 9g/dl)
Hiperbilirrubinemia, icterícia e pigmento biliar
Expansão da medula óssea
Crise de aplasia induzida pelo parvovírus humano B19

---

#### 4. Epidemiologia

A anemia falciforme se configura como um dos melhores exemplos da seleção natural, sabe-se que o gene da hemoglobina HbS, permaneceu estável durante gerações em virtude da proteção contra a malária que possuem os portadores de traço falciforme quando em heterozigose com o gene normal da cadeia beta. Essa relação foi concebida com base na presença de portadores do traço falciforme em regiões da África endêmicas de malária e na observação de sua maior resistência à infecção. (CAVALCANTI, 2011).

Segundo dados do ministério da saúde de 2016, predominam no continente africano as hemoglobinopatias que apresentam defeito na estrutura da Hb e as talassemias decorrentes de defeitos na síntese da Hb em povos do mediterrâneo. Apesar dessa predileção étnica, a DF está presente em todos os continentes, como consequência das migrações populacionais.

Por apresentar em sua constituição étnica, populações com diferentes origens raciais e diversificados graus de miscigenação em suas respectivas regiões, e sabendo-se que a doença falciforme é originária do continente africano, o Brasil, apresenta um elevado número de portadores de anemia falciforme, sobretudo nas regiões com maior número de antepassados negros, como as regiões Norte e Nordeste. Afeta, principalmente, a população que apresenta grande miscigenação racial. Aproximadamente uma criança afro-brasileira em cada 37400 nasce com a doença falciforme (CARDOSO et al., 2016).

A anemia falciforme é considerada uma das doenças genéticas mais importantes no cenário epidemiológico brasileiro, chegando a acometer de 0,1% à 0,3% da população de cor negra, favorecendo um grave problema de saúde pública com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população devido ao alto grau de miscigenação em nosso país. É uma das doenças hereditárias mais prevalentes no mundo (SOUZA et al., 2016). No Brasil estima-se que existam 7 milhões de portadores de anemia falciforme e em relação à doença falciforme, o número estimado de brasileiros está entre 25 mil e 30 mil pessoas, e a incidência de casos novos por ano é estimada em próxima de 3.500 (HELMAS et al., 2011). Importante destacar que a incidência de pessoas com traço, no Brasil, é de 1:35 dos nascidos vivos. Atualmente, estima-se que nasçam, a cada ano, 3.000 crianças com DF e 200.000 com traço falciforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

## **5. Diagnóstico**

Preferencialmente, a anemia falciforme deve ser diagnosticada ao nascimento por técnicas sensíveis de eletroforese de hemoglobina, já que o recém-nascido possui uma alta percentagem de hemoglobina fetal no sangue (PAIVA E SILVA, RAMALHO E CASSORLA, 1993). Segundo o Ministério da saúde, o diagnóstico Precoce da doença falciforme, no Programa de Triagem Neonatal, constitui medida positiva na redução da morbimortalidade da doença. O diagnóstico é feito através de eletroforese de

hemoglobina, focalização isoeétrica ou cromatografia líquida de alta performance (HPLC). O exame é público e gratuito nas unidades de saúde mais próximas da moradia da criança recém-nascida e deve ser realizado na primeira semana de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Exames são compatíveis com doença falciforme ao se detectar bandas ou picos de hemoglobina S (SS, SC, SD ou SBetaTal). Se HPLC tiver sido o método escolhido pelo programa de triagem neonatal da DF, os casos alterados nessa metodologia deverão ter sido confirmados por eletroforese e ser igualmente reportados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). As cadeias  $\beta$ -globínicas são detectáveis em fase precoce da vida fetal, a partir da 10<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup> semana da gravidez, o que possibilitaria o diagnóstico pré-natal da anemia falciforme.

## 6. Tratamento

Não existe um tratamento específico disponível para todos os pacientes com anemia falciforme. Há medidas gerais no sentido de reduzir os efeitos causados pela anemia crônica, pelas crises de falcização e da susceptibilidade as infecções. Seus tratamentos se baseiam em medidas profiláticas direcionadas ao quadro em que o paciente apresenta. Dentre essas medidas podemos destacar uma boa nutrição, hidratação, profilaxia contra infecções, terapia transfusional e analgesia, diagnóstico e terapêutica completa das complicações.

A prevenção de complicações na doença falciforme se deve ao diagnóstico precoce através do "teste do pezinho", a imunização com as vacinas do calendário e as adicionais como: ao tratamento preventivo com penicilina (BRASIL, 2002, p.44-51). De acordo com Silva 2006, as opções terapêuticas mais eficazes atualmente disponíveis para o tratamento de Anemia Falciforme são o transplante de medula óssea e o uso de hidroxiuréia. Esta é utilizada no intuito de elevar a concentração de Hb fetal, sendo útil na proteção contra eritrofalcização e vaso-oclusão.

Dentes as opções terapêuticas, a HU é a única droga licenciada nos Estados Unidos para o tratamento da AF e apresenta vários efeitos nos mecanismos fisiopatológicos da doença, tais como: aumento da hemoglobina fetal, redução da hemólise (controverso), diminuição da aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular, diminuição da viscosidade sanguínea e vasodilatação, contribuindo para a diminuição fenômenos inflamatórios e vasoclusivos (OKPALA, 2005; CANÇADO et al, 2009; LANARO, 2009).

Até o momento, a HU foi o único medicamento que, efetivamente, teve impacto na melhora da qualidade de vida dos pacientes, reduzindo o número de crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, número de hospitalizações, tempo de internação, eventos neurológicos agudos (possivelmente) e redução da taxa de mortalidade (CANÇADO, 2009).

Para tratar as demais manifestações de dor deve ser seguida a escada de degraus estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS): 1º Degrau – Analgésico não opióide, AINES (antiinflamatórios não esteroidais), Adjuvantes. 2º Degrau – Opióide fraco, AINES, Adjuvante 3º Degrau - Opióide potente, AINES, Adjuvante (SOUZA et al, 2016).

## **7. Terapia transfusional**

Pacientes portadores de anemia falciforme, necessitarão em algum momento da vida de transfusões sanguíneas. Essas transfusões visam melhorar o aporte de oxigênio e o fluxo sanguíneo na microcirculação, pela diminuição na porcentagem de hemoglobina S (HbS) e pelo aumento no nível de hematócrito. (PINTO, BRAGA, SANTO, 2011; Vizzoni, Moreira, 2017).

Cerca de 50% dos pacientes portadores de anemia falciforme recebem transfusões de concentrado de hemácias em algum estágio da vida, e de 5% a 10% destes entram no programa de transfusão crônica (PINTO, BRAGA, SANTOS, 2011). Contudo, a terapia transfusional deve ser evitada de maneira rotineira no tratamento das crises inerentes à doença, devido ao grande risco de reações transfusionais, devendo sempre ser realizado com hemácias fenotipadas e filtradas. A transfusão de concentrado de hemácias (CH) deve ser usada em casos de crises resistentes, mas o hematócrito não deve ser elevado acima de 30%. O CH deve ser filtrado, de doador sem traço falciforme. A hemácia deve ser compatível com Rh e Kell, evitando dessa forma o risco de aloimunização (BRUNETTA, 2010).

São indicações transfusionais lesões neurológicas graves, como acidente vascular cerebral-AVC, síndrome torácica aguda - STA, crises aplásticas, septicemias, priapismo, gestação e cirurgia.

Na década de 1930, foi reconhecido o papel das transfusões sanguíneas no tratamento das crises de dor e manejo dos fenômenos vaso-oclusivos. A utilização de transfusões sanguíneas tem tido importância no tratamento de pacientes com acidente

vascular cerebral e profilaxia de novos eventos isquêmicos (Helman, Cançado, Olivatto, 2011).

Entre as reações imunológicas às transfusões de hemácias, a aloimunização a antígenos eritrocitários é uma complicação relativamente comum e contribui para aumentar substancialmente as comorbidades da doença. A aloimunização, que se caracteriza pela presença de aloanticorpos, ocorre em aproximadamente 5% a 25% dos pacientes falciformes em esquema de transfusão crônica (PINTO, BRAGA, SANTOS, 2011).

### **8. Antígenos eritrocitários e Aloimunização Eritrocitária**

Antígenos eritrocitários são estruturas macromoleculares localizadas na superfície extracelular da membrana eritrocitária, possuem a capacidade de induzir anticorpos específicos e de ligar-se a eles. De acordo com a Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT), existe atualmente 308 antígenos eritrocitários distribuídos em 36 sistemas, dentre estes, os sistemas Rh, MNS e KELL são os mais complexos, e possuem 54, 48 e 35 antígenos, respectivamente (CASTILHO; PELLEGRINO JÚNIOR; REID, 2015). Podem ser de natureza carboidrato, proteína e glicoproteína. A localização dos antígenos eritrocitários e a capacidade de induzir a formação de anticorpos é de total importância para a medicina transfusional, uma vez que a ausência desses antígenos na membrana das hemácias do receptor, pode levar a aloimunização após transfusões de hemácias com o respectivo antígeno, além de aumentar o risco transfusional nas próximas transfusões. Assim, a aloimunização demonstra consequências negativas aos receptores politransfundidos, tais como: aumento do risco de reação transfusional hemolítica, a redução do número de concentrados de hemácias compatíveis para futuras transfusões, destruição dos eritrócitos alogênicos (SILVA, 2016).

A aloimunização eritrocitária dá-se quando um paciente produz anticorpos direcionados contra antígenos das hemácias do doador, considerados como estranhos ao organismo, pois esses antígenos não estão presentes nas hemácias do paciente. Constitui um dos maiores riscos resultantes da terapia transfusional, além de limitar a disponibilidade de concentrados de hemácias que sejam compatíveis para futuras transfusões e também eleva o risco de hemólise (Vizzoni, Moreira, 2017).

Pacientes transfundidos têm grande probabilidade de formar aloanticorpos eritrocitários, aumentando a cada transfusão. Isso evidencia a importância da

implementação de técnicas para identificação de anticorpos irregulares nos testes pré-transfusionais e a imunofenotipagem eritrocitária em receptores candidatos a politransusão, evitando a ocorrência de aloimunização e reações hemolíticas, trazendo mais segurança para o ato transfusional (Martin, Oliveira, Honda, 2017).

A aloimunização limita a disponibilidade de concentrados de hemácias compatíveis para futuras transfusões além de ser risco de hemólise tardia e de quadros graves de hiper-hemólise. A aloimunização está relacionada aos seguintes fatores: idade do paciente, número de transfusões recebidas, diferenças antigênicas entre pacientes e doadores. Os antígenos mais frequentemente envolvidos na aloimunização são os antígenos dos grupos Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lewis e MNS (Helman, Caçado, Olivatto, 2011).

## II-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciforme. Brasília, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 07 Junho 2017.

Batista A, Andrade TC. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. *Ciências da Saúde* 2008; 3(1), 83-99.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas. Doença Falciforme. Brasília DF, 2016. Disponível:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016>. Acessado em:28 de Agosto de 2017.

Brunetta DM, Clé DV, Haes TM, Roriz-Filho JS, Moriguti JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Medicina. Ribeirao Preto*. 2010; 43(3), 231-237.

Brunetta DM, Clé DV, Haes, TM, Soriz-Filho JS, Moriguti J.C. Manejo das complicações agudas da doença falciforme, 2010 p.231-237.

Castilho L, Pellegrino Jr, Reid ME. Fundamentos de Imuno-hematologia. 2015, São Paulo: Atheneu.

Cavalcanti J.M, Maio M.C. Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940. 2016. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 18(2).

Di Nuzzo D. V, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro*. 2004; 80:347-54.

Figueiredo MS. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(3):215-17.

Helman R., Cançado RD, Olivatto C. Incidência de aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme: experiência de um centro em São Paulo. *Einstein*. 2011;9(2).

Lionnet et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 2012;97(8):1136-1141.

Lopes OT et al. Prevalência de casos de anemia falciforme, no ano de 2014, registrados na secretaria municipal de saúde. Paracatu, MG, 2016.

Naoum PC. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 22, n. 1, p. 5-22, 2004.

Nouraie M, Lee JS et al. The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe. *Hematologica*. 2012 September:1-32.

Raphael RI, Vichinsky EP. Pathophysiology and treatment of sickle cell disease. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2005;3(6):492-505.

Silva JMD. Fenotipagem eritrocitária em doadores de sangue no HEMOPI-PI (Teresina-Picos) e no hemocentro regional do Crato-CE. Terezina-PI; 2016. Tese de Doutorado.

Sizilio FM., Santos GFN., Oliveira JA., Rezende JM., Souza LAP., Esteves D. Anemia falciforme e as complicações cardiopulmonares. *Rev conexão eletrônica, Três Lagoas, MS – Volume 13 – Número 1 – Ano 2016*.

Souza JM., Rosa PEL, Souza RL, Castro GFP. Fisiopatologia da anemia falciforme. *Revista transformar*. 2016; 8(8), 162-178.

Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*. 2005; 129:464-81.

Zago, M.A, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos; 2015 p.207-214.

### **III- NORMAS DE PUBLICAÇÃO**

The **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors. Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or in part, translated into other languages requires prior permission of the editors.

The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

### **PREPARATION OF THE MANUSCRIPT**

#### **General information**

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing companies cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned.

Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.

- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);
- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;
- Experimental studies involving animals should be conducted according to the Ethical Principles for Animal Experimentation recommended by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA, [http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/363950/E\\_book\\_CONCEA.html](http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/363950/E_book_CONCEA.html)), Brazilian Law No. 11.794/2008; or equivalent international guidelines. Authors should obtain previous approval from their local Institutional Committee for Ethics in Animal Experimentation or equivalent ethics committee. A statement of protocol approval from an Animal Ethics Committee (CEUA) or equivalent as well permit numbers must be included in the Methods section of the paper.

All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

## **Technical requirements**

**1. Article identification:** a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).

**2. Abstract and keywords:** Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary. Non-standard or uncommon abbreviations should be avoided in the title, abstract, and keywords, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

**3. Manuscript content:** **a) Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references; **b) Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance; **c) Review Articles:** narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references; **d) Update in the Specialty:** on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles; **e) Case Report:** should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. Case reports are not published with abstracts or keywords. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references; **f) Letters to the Editor:** a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations; **g) Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, two images, three authors and three references; **h)**

**Scientific comments:** will only be accepted by invitation of the editors.

**4. Acknowledgements:** Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

**5. References:** should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

#### **Examples of references: Printed documents**

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
  - **Books:** Chalmers J. Clinician’s manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997. 249 p.
  - **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. Non-Hodgkin’s Lymphomas. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
  - **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak Prevalência de testes sorológicos relacionados á hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 190 Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 260 Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.
  - **Theses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.
- Electronic documents**
- **Articles in Periodicals:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfuss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>
  - **Books:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990.

[cited 2010 Jun 10]. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>

- **Illustrations and photos:** Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.
- **Tables:** should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

## **SUBMISSION**

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemotherapy) [www.rbhh.org](http://www.rbhh.org). Templates of copyright transfer, conflict of interest and animal rights forms are available on the site of the RBHH. All must be completed and uploaded to the submission site. Possible conflicts of interest of any author should be stated.

It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript.

The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership. **Correspondence address:**

Fernando Ferreira Costa  
Editor in Chief  
Rua Carlos Chagas, 480  
Campinas, SP, Brazil  
CEP: 13083-970

**IV-ARTIGO CIENTÍFICO****ANTÍGENOS ERITROCITÁRIOS E ALOIMUNIZAÇÃO EM UMA COORTE DE PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME****ERYTHROCYTES ANTIGENS AND ALOIMUNIZATION IN A COORTE OF PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE**

Autores:

Sérgio Reis Marques

Oswaldo Alves de Menezes Neto

Departamento de medicina da Universidade Federal de Sergipe

Autor responsável pela troca de correspondência:

Sérgio Reis Marques

Endereço: Rua Mario de Andrade, 319, Bairro: Farolândia

Aracaju, Sergipe. Cep: 49032-310

Email: [Sérgio.r-marques@hotmail.com](mailto:Sérgio.r-marques@hotmail.com)

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar a taxa de aloimunização e a frequência de antígenos eritrocitários em uma coorte de pacientes portadores de anemia falciforme. **Métodos:** Foram avaliados 488 pacientes portadores de anemia falciforme em acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, localizado em Aracaju, sendo realizada a pesquisa de anticorpos irregulares e a fenotipagem eritrocitária. **Resultados:** A média de idade foi de 15,9, a taxa de transfusão entre os pacientes portadores de anemia falciforme foi de 62,9%, dentre os transfundidos 17,9% apresentam anticorpos irregulares e 7,9% autoanticorpos. O anticorpo mais encontrado foi o anti-E (22% dos aloimunizados) seguido de anti Kell (11%). **Conclusão:** Foi encontrada maior prevalência de aloimunização nos pacientes com anemia falciforme com risco aumentado para os que tem maior número de transfusões e não foram diagnosticados na triagem neonatal. Os anticorpos mais encontrados foram o anti-E e anti-Kell.

**Descritores:** Anemia falciforme; Transfusão; Aloimunização; Antígenos eritrocitários.

## ABSTRACT

**Goal:** To determine the rate of alloimmunization and the frequency of erythrocyte antigens in a cohort of patients with sickle cell anemia. **Methods:** Were evaluated 488 patients with sickle cell disease followed up at the University Hospital of the Federal University of Sergipe, located in Aracaju, being carried out the research of irregular antibodies and erythrocyte phenotyping. **Results:** A mean age of 15.9, a transfusion rate among patients with sickle cell anemia to 62.9%, among those transfused 17.9% compared to irregular antibodies and 7.9% autoantibodies. The most commonly found antibody was anti-E (22% alloimmunized) followed by anti-Kell (11%). **Conclusion:** A prevalence of alloimmunization was found in patients with sickle cell anemia with increased risk for those with a higher number of transfusions and were not diagnosed in neonatal screening. The most commonly found antibodies were anti-E and anti-Kell.

**Keywords:** Sickle cell disease; Transfusion; Alloimmunization; Erythrocyte antigens.

## **Introdução**

A anemia falciforme é uma doença hematológica hereditária, hemolítica, homozigótica, autossômica recessiva, decorrente de uma alteração genética que resulta na formação da Hb S.<sup>1,2</sup> Essa alteração por qual passa a hemoglobina leva a mudanças na estrutura e na solubilidade da molécula levando a agregação e polimerização, que enrijece e distorce o eritrócito.<sup>2</sup>

As manifestações mais comuns em pacientes falciformes são as crises vaso oclusivas e crises dolorosas. A segunda maior causa de morte precoce é a síndrome torácica aguda, seguida por infecções, sequestro esplênico, priapismo, acidente vascular cerebral, crise aplástica sintomas de hipóxias e lesões teciduais.<sup>3</sup>

Os portadores de anemia falciforme necessitarão em algum momento da vida de transfusões sanguíneas que visam melhorar o aporte de oxigênio e o fluxo sanguíneo na microcirculação.<sup>4,5</sup> Contudo, a terapia transfusional deve ser bem indicada devido ao grande risco de reações transfusionais e o concentrado de hemácias deve ser fenotipado e filtrado.<sup>6</sup>

Entre as reações imunológicas às transfusões de hemácias, a aloimunização a antígenos eritrocitários é uma complicação relativamente comum e contribui para aumentar substancialmente as comorbidades da doença.<sup>4</sup> Constitui um dos maiores riscos resultantes da terapia transfusional, além de limitar a disponibilidade de concentrados de hemácias que sejam compatíveis para futuras transfusões e também eleva o risco de hemólise.<sup>7</sup>

A aloimunização eritrocitária após transfusão de concentrado de hemácias é uma complicação evitável em pacientes com doenças crônicas que necessitam de transfusões de repetição. Assim este estudo se propões a avaliar o perfil de aloanticorpos em um grupo de pacientes portadores de doença falciforme, o que possibilitará o entendimento das complicações relacionadas às transfusões de hemácias e, conseqüentemente, a elaboração de estratégias de prevenção da aloimunização e de suas conseqüências.

## **Pacientes e métodos**

Trata-se de um estudo de coorte histórica, com algumas variáveis avaliadas transversalmente. Foram incluídos pacientes portadores de doença falciforme (genótipo SS, SC e Sbeta talassemia), atendidos Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Feita revisão dos prontuários dos pacientes para obter dados referentes ao teste do pezinho e idade. Em Sergipe a triagem para hemoglobinopatias pelo teste do pezinho se iniciou em outubro de 2011.

Foi utilizado o banco de dados do banco de sangue para coletar dados referentes a transfusão: quantidade de transfusões. O banco de dados foi iniciado em 2010. Dessa forma, dados anteriores a esse ano não puderam ser coletados.

Os exames imunohematológicos foram realizados como rotina pré transfusional no hemocentro local. Realizados tipagem sanguínea, pesquisa de anticorpos por meio da prova 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). Nas amostras que apresentaram anticorpos irregulares foram realizadas sua identificação por meio de reação de painel de hemácias marcadas, usando o método de aglutinação em coluna e de centrifugação em gel (Biorad).

As variáveis numéricas serão expressas através de medidas de tendência central: média ou mediana e valores mínimos e máximos, e as comparações entre grupos serão feitas por meio de um teste de médias (teste “t” independente ou pareado, conforme for adequado). As variáveis categóricas serão 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

A amostra foi constituída de 488 pacientes portadores de doença falciforme com média de idade de 15,9 anos, com mínima de 1 ano e máxima de 39 anos. A distribuição quanto ao sexo mostrou uma porcentagem de 52,8% para o sexo masculino, conforme Tabela 2.

A taxa de transfusão entre os pacientes portadores de anemia falciforme foi de 62,9% com uma média de 7,1 bolsas durante o período analisado (janeiro 2012 a agosto de 2017). Dentre os transfundidos 17,9% apresentam anticorpos irregulares e 7,9% autoanticorpos. (Tabela 2)

Quanto a tipagem sanguínea foi observado predomínio dos tipos O positivo e A positivo. A distribuição da tipagem pode ser vista na figura 4.

O risco de aloimunização em relação a idade e sexo não foi estatisticamente significativo, contudo foi associado ao número de transfusões e ao diagnóstico na triagem neonatal. Pacientes aloimunizados apresentaram maior número de transfusões e maior porcentagem de diagnóstico não realizados na triagem neonatal (Tabela 3).

Ao se realizar a fenotipagem eritrocitária foi observado que os pacientes são negativos para antígenos com alta imunogenicidade. 44,5% dos pacientes são antígeno "C" negativo, 71,3% antígeno "E" negativo e 96,7% antígeno "kell" negativo. A porcentagem de positividade dos demais antígenos eritrocitários pode ser vista na Tabela 4.

Nos 55 pacientes aloimunizados foram encontrados 72 anticorpos distribuídos em 13 tipos identificados. Grande parte (30%) dos anticorpos não foram identificados por técnicas convencionais (painel de hemácias). O anticorpo mais encontrado foi o anti-E (22% dos aloimunizados) seguido de anti Kell (11%). As frequências dos anticorpos encontrados podem ser vistas na Figura 5.

Tabela 2. Dados epidemiológicos e imunohematológicos dos pacientes portadores de anemia falciforme.

	Frequência (n)	%		
<b>Sexo (M)</b>	258	52,8		
<b>Triagem neonatal (sim)</b>	57	14,73		
<b>Transfundido (sim)</b>	307	62,9		
<b>Aloimunizados (sim)</b>	55	17,9		
<b>Autoanticorpos (sim)</b>	24	7,9		
	Média	Desvio padrão	Min-máx	
<b>Idade (anos)</b>	15,9	8,9	1-39	
<b>No. Transfusões</b>	7,1	10,2	1-66	

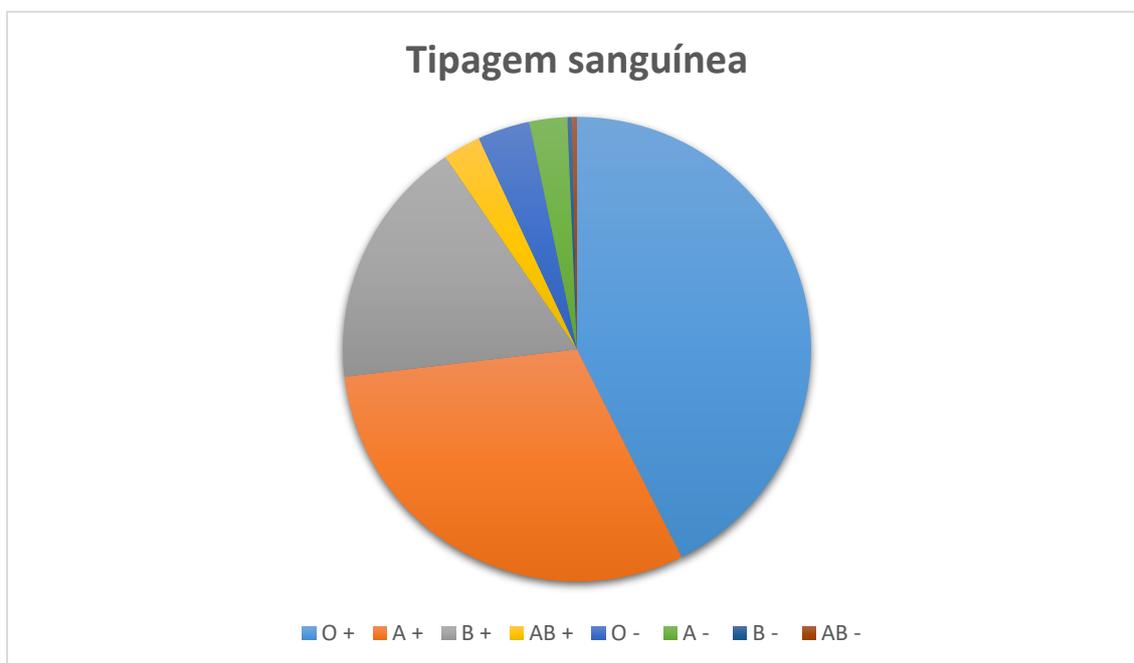


Figura 4. Distribuição da tipagem sanguínea dos pacientes portadores de anemia falciforme.

	<b>Aloimunização (sim)</b>	<b>Aloimunização (não)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos)</b>	18	15,5	0,06
<b>No. Transfusões</b>	10,6	6,4	0,007*
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino</b>	31 (19,2%)	130 (80,7%)	0,51
<b>Feminino</b>	21 (15,6%)	113 (84,3)	
<b>Triagem neonatal</b>			
<b>Sim</b>	2 (5,2%)	36 (94,7)	0,03*
<b>Não</b>	50 (19,4)	207 (80,5)	

Tabela 4. Frequência de antígenos eritrocitários nos pacientes com anemia falciforme.

	<b>Positivo (n)</b>	<b>%</b>
<b>C</b>	170	55,5
<b>C</b>	286	93,4
<b>E</b>	88	28,7
<b>E</b>	300	98
<b>Cw</b>	5	1,6
<b>Duffy a</b>	156	54,7
<b>Duffy b</b>	158	55,2
<b>Kidd a</b>	222	82,8
<b>Kidd b</b>	181	67,5
<b>K</b>	260	98,8
<b>Kell</b>	10	3,3
<b>Kpa</b>	22	8,1
<b>KpB</b>	268	99,3
<b>Lewis a</b>	45	16,5
<b>Lewis b</b>	162	59,7
<b>Lutheran a</b>	54	19,9
<b>Lutheran b</b>	267	98,1
<b>M</b>	232	85,5
<b>N</b>	217	77,7
<b>S</b>	156	53,9
<b>S</b>	260	89,6
<b>P1</b>	248	91,1

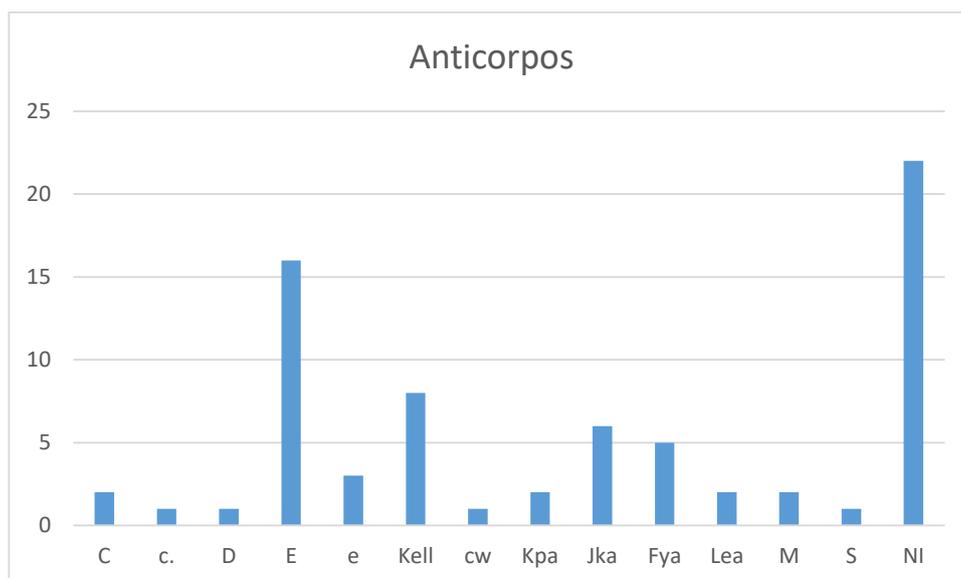


Figura 5. Frequências dos anticorpos irregulares encontradas nos pacientes com anemia falciforme.

## Discussão

A terapêutica transfusional é uma prática importante e comum nos pacientes portadores de anemia falciforme. Ela tem como objetivo melhorar a capacidade de transporte de oxigênio e o fluxo de sangue na microcirculação<sup>4,5</sup>. Estudos demonstram que aproximadamente 50% desses pacientes irão receber transfusão de concentrado de hemácias ao longo da vida<sup>4</sup>. No presente trabalho foi encontrada taxa de transfusão de 62,9%.

Entre as reações imunológicas a transfusão, a aloimunização é uma complicação comum que pode ser evitada ao se utilizar concentrados de hemácias com fenótipo idêntico ao do paciente. Os antígenos mais imunogênicos são os do sistema Rh e Kell<sup>6</sup>. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a fenotipagem de rotina para esses sistemas e ressalta a importância da fenotipagem completa, contudo ainda não é obrigatória<sup>8</sup>.

A presença de anticorpos irregulares contribui para aumentar as comorbidades dos pacientes com anemia falciforme. Limita a disponibilidade de concentrados de hemácias compatíveis para futuras transfusões além de aumentar o risco de hemólise tardia e de quadros graves de hiper-hemólise.

Na presente investigação, 17,9% dos pacientes falciformes transfundidos apresentam aloanticorpos. Diversos estudos observaram taxa de aloimunização dos pacientes com anemia falciforme entre 5 e 30%. Em 3 estudos realizados no Brasil foram encontradas taxas de 12,7%, 22,6% e 9,9%<sup>4,9,10</sup>. Essas discrepâncias podem estar relacionadas a maior compatibilidade fenotípicas entre os doadores e os pacientes.

A tipagem sanguínea dos pacientes foram semelhantes a distribuição na população brasileira, contudo, não temos os dados das fenotipagens dos doadores para comparação de compatibilidade na amostra estudada.

Além das reações já mencionadas, podemos encontrar também autoanticorpos nos portadores de anemia falciforme que podem ter influência clínica com aumento de hemólise. Eles também dificultam a identificação de anticorpos irregulares existentes com técnicas convencionais (painel de hemácias)<sup>10</sup>. Encontramos 7,9% de autoanticorpos nos pacientes transfundidos na amostra, que foi próximo ao encontrado por Helman, Caçado e Olivato em 2011.

A especificidade dos anticorpos encontrados neste estudo foi semelhante a de outros estudos, devido a alta imunogenicidade dos antígenos Rh e Kell<sup>9</sup>. Na amostra observou-se baixa taxa de positividade dos antígenos C e Kell e conseqüentemente altas taxas de aloimunização para tais antígenos.

Não foi possível identificação dos anticorpos por técnicas convencionais (painel de hemácias) em 30% dos pacientes aloimunizados. Técnicas adicionais tais como aloadsorção e autoadsorção devem ser utilizadas para melhorar a identificação<sup>10</sup>. Tais técnicas não são disponíveis no hemocentro do estudo. A taxa de autoanticorpos encontrada pode ter dificultado a identificação dos anticorpos na técnica convencional. No estudo semelhante realizado em 2011 encontrou taxa semelhantes (30%) de anticorpos não identificados<sup>4</sup>.

No presente estudo o risco de aloimunização foi associado ao maior número de transfusões e ao diagnóstico não realizado na triagem neonatal. A idade e o sexo não foram variáveis estatisticamente significante. A literatura é concordante em relação as transfusões, visto que pacientes com maior taxa de transfusão são mais expostos a antígenos eritrocitários. Contudo alguns estudos referem que o aumento da idade é fator de risco para aloimunização. Não encontramos essa relação mas observou-se que diferença estatisticamente significantes entre os pacientes com diagnóstico pela triagem neonatal. Na amostra estudada, a triagem neonatal para hemoglobinopatias foi iniciada em outubro de 2011 e dessa forma os pacientes são os de menor idade da amostra. A baixa taxa de aloimunização deles podem ser devido a menor exposição a transfusão e por recebem produtos fenotipados desde a primeira transfusão da vida.

## **Conclusão**

Foi encontrada prevalência de aloimunização de 17,9% nos pacientes com anemia falciforme com risco aumentado para os que tem maior número de transfusões e não foram diagnosticados na triagem neonatal.

Os pacientes apresentaram negatividade para antígenos de alta imunogenicidade do sistema Rh e Kell, e conseqüentemente os anticorpos mais encontrados foram o anti-E e anti-Kell.

Provavelmente a transfusão de concentrado de hemácias continuará sendo uma terapêutica importante nos pacientes com anemia falciforme. Eles devem sempre receber hemocomponentes fenótipo idêntico para evitar a aloimunização.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza JM, Rosa PEL, Souza RL., Castro GFP. Fisiopatologia da anemia falciforme. *Revista transformar*. 2016; 8(8), 162-178.
2. Sizilio FM., Santos GFN., Oliveira JA, Rezende JM., Souza LAP, Esteves D. Anemia falciforme e as complicações cardiopulmonares. *Rev conexão eletrônica, Três Lagoas, MS – Volume 13 – Número 1 – Ano 2016*.
3. Lionnet et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 2012;97(8):1136-1141.
4. Pinto PCA, Braga JAP, Santos AMN. Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2011;57(6), 668-73.
5. Vizzoni AG, Moreira, HMM. Prevalência de aloimunização eritrocitária em pacientes portadores de anemia falciforme. 2017; *ABCS Health Sciences*, 42(1).
6. Brunetta, DM, Clé DV, Haes TM., Roriz-Filho JS, Moriguti, JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Medicina*. Ribeirão Preto. 2010; 43(3), 231-237
7. Silva JMD. Fenotipagem eritrocitária em doadores de sangue no HEMOPI-PI (Teresina-Picos) e no hemocentro regional do Crato-CE. Terezina-PI; 2016. Tese de Doutorado Brasil.
8. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas. Doença Falciforme. Brasília, DF, 2016. Disponível:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016>. Acessado em:28 de Agosto de 2017
9. Helman R., Cançado RD, Olivatto, C. Incidência de aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme: experiência de um centro em São Paulo. *Einstein*. 2011;9(2).

10. Girello AL, Kuhn TIBB. Fundamentos de imuno-hematologia eritrocitária. 4ª edição – São Paulo. Editora Senac São Paulo, 2016.
11. Mauro M, Viana MB. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(5):627-82.