



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

**INFLUÊNCIA DA ALOIMUNIZAÇÃO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE
PACIENTES FALCÊMICOS – UM ESTUDO COORTE**

BRUNO DA SILVA ALMEIDA

ARACAJU

2018

BRUNO DA SILVA ALMEIDA

**INFLUÊNCIA DA ALOIMUNIZAÇÃO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE
PACIENTES FALCÊMICOS – UM ESTUDO COORTE**

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

2018

BRUNO DA SILVA ALMEIDA



**INFLUÊNCIA DA ALOIMUNIZAÇÃO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE
PACIENTES FALCÊMICOS – UM ESTUDO COORTE**

Autor: Bruno da Silva Almeida

Orientador: Osvaldo Alves de Menezes Neto

INFLUÊNCIA DA ALOIMUNIZAÇÃO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES
FALCÊMICOS – UM ESTUDO COORTE

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

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha esposa Karine pelo apoio incondicional em todos os momentos, por compreender minhas ausências ora físicas, ora mentais. Obrigado por me incentivar, não me deixar desanimar, me cobrar e me distrair quando necessário, mantendo minha sanidade mental. Te amo princesinha!

Agradeço ao meu orientador, prof. Osvaldo, por ter me aceitado como orientando aos 45 minutos do segundo tempo e ter feito essa empreitada dar certo. Obrigado pela disponibilidade, amizade, paciência e conselhos.

Também agradeço ao meu grande amigo e parceiro de pesquisa, Sílvio, por estar ao meu lado nos momentos de desespero ao buscar um orientador e durante as coletas, assim como nos momentos de glória ao encontrarmos os p significativos e agora, ao entregarmos as monografias concluídas.

Agradeço às minhas colegas e amigas de trabalho Larissa, Naíza e Aline que me cobraram, incentivaram e pegaram no meu pé para que eu iniciasse e concluísse esse TCC. Muito obrigado pelo apoio!

Obrigado a Flávio pelas palavras de incentivo quando necessário e por me ajudar com o resumo quando meu poder de síntese já tinha se esgotado. Agradeço também a Pérola e Carol por terem se colocado à disposição de me ajudar com a monografia, mesmo tendo as suas próprias para fazer.

Por último, mas não menos importante, agradeço ao meu cérebro por ser brilhante e ter me possibilitado escrever essa monografia com qualidade em tempo recorde e por ter suportado esse período de grande pressão com maestria. Aguarde os próximos capítulos... a neurocirurgia vem aí!

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura tridimensional da hemoglobina	7
Figura 2 – Curva de dissociação da hemoglobina	8
Figura 3 – Processo de polimerização da hemoglobina S	9
Figura 4 – Fotomicrografia evidenciando células falciformes em esfregaço sanguíneo ..	11
Figura 5 – Causas e mecanismos da síndrome torácica aguda	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de anemia falciformes	50
Tabela 2 - Comparação entre as variáveis epidemiológicas e clínicas e aloimunização ...	50
Tabela 3: Relação entre aloimunização e média das variáveis clínicas e laboratoriais na doença falciforme	51

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

AVE – Acidente vascular encefálico

STA – Síndrome torácica aguda

HbS – Hemoglobina S

HbF – Hemoglobina fetal

PO₂ – Pressão de oxigênio

2, 3-BPG - 2, 3 bifosfoglicerato

IL – Interleucina

TNF – Fator de necrose tumoral

VCAM-1 - Molécula de adesão vascular-1

ICAM-1 - Molécula de adesão intercelular-1

GM-CSF - Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos

PCR – Reação em cadeia de polimerase

NO – Óxido nítrico

HCM – Hemoglobina corpuscular média

HLA – Antígeno leucocitário humano

SUMÁRIO

I- REVISÃO DE LITERATURA	7
1. Introdução	7
2. Anemia Falciforme	8
3. Histórico	10
4. Epidemiologia	11
5. Fisiopatologia	12
6. Diagnóstico	13
7. Quadro clínico	14
a) Acidente vascular encefálico	15
b) Síndrome torácica aguda	16
c) Osteonecrose	17
d) Retinopatia	18
e) Asma	18
f) Úlceras de membros inferiores	19
g) Dor crônica	19
h) Priapismo	19
i) Litíase biliar	20
j) Auto-esplenectomia	20
k) Sequestro esplênico	20
l) Cardiopatia	21
m) Nefropatia	21
n) Óbito	22
8. Prognóstico	22
9. Tratamento	23
a) Hidroxiureia	23
b) Terapia transfusional	24
c) Transplante de medula óssea	25
d) Novas terapêuticas	25
10. Aloimunização pós-transfusional	26
II- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

III- NORMAS DE PUBLICAÇÃO	33
IV- ARTIGO CIENTÍFICO	38
1. Resumo	39
2. Abstract	40
3. Introdução	41
4. Pacientes e métodos	42
5. Resultados	43
6. Discussão	44
7. Conclusão	46
8. Referência Bibliográficas	47
V- ANEXOS	50

I- REVISÃO DE LITERATURA

1. Introdução

A hemoglobina é a proteína respiratória dos mamíferos especializada no transporte do oxigênio a todos os tecidos. Sua estrutura quaternária toma a forma de uma esfera, formada por dois pares de cadeias globínicas, sendo um par de cadeias do tipo α (alfa- α e zeta- ζ) e um par de cadeias não-alfa (beta- β , delta- δ , gama- γ e épsilon- ϵ). Sua estrutura é unida a um grupo prostético de ferro (heme) que tem a propriedade de ligação ao oxigênio e posterior liberação nos tecidos. Cada cadeia da hemoglobina é formada por uma sequência de aminoácidos, tendo a cadeia α 141 aminoácidos e as não-alfa 146 aminoácidos¹.

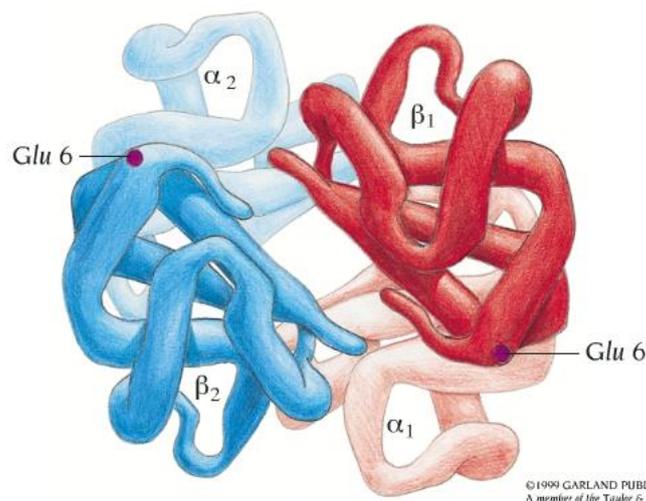


Figura 1 - Estrutura tridimensional da hemoglobina

As diversas combinações entre as cadeias de globulinas dão origem aos diversos tipos de hemoglobina presentes no ser humano desde as etapas do desenvolvimento embrionário até a vida adulta. As diferentes cadeias globínicas são produzidas por genes localizados nos cromossomos 11 e 16, na ordem cronológica em que são expressas à medida que outros genes são inibidos. No cromossomo 11 encontram-se os genes beta e no braço curto do cromossomo 16 estão situados os genes alfa¹.

Cerca de 97% do oxigênio é transportado pela hemoglobina aos tecidos e apenas 3% está dissolvido no plasma. Graças às propriedades físico-químicas do grupamento

heme, o oxigênio se liga frouxamente à molécula de hemoglobina possibilitando a sua liberação nos tecidos. Essa regulação é feita a partir da pressão de oxigênio (PO_2) a que a hemácia é submetida, quando a PO_2 é alta, como nos capilares sanguíneos, o oxigênio se liga à hemoglobina, quando a PO_2 é baixa, como nos tecidos periféricos, o oxigênio se dissocia da hemoglobina e se difunde para os tecidos. Ao tomar a circulação arterial sistêmica, a saturação de oxigênio da hemoglobina é em média de 97% e ao retornar ao coração pelo sistema venoso a saturação de oxigênio é em média 75% ².

Diversos fatores além da PO_2 contribuem para a captação e liberação de oxigênio pelas hemácias. Esses fatores tem a capacidade de desviar a curva de dissociação de hemoglobina. Dentre esses estão o pH, a temperatura corporal, aumento do 2, 3 bifosfoglicerato (2, 3-BPG) e maior concentração de dióxido de carbono. Como mostra a figura 2, aumento do pH, redução do 2, 3-BPG, queda na temperatura corporal e menor concentração do CO_2 desviam a curva para a esquerda, enquanto as condições inversas desviam a curva para a direita ².

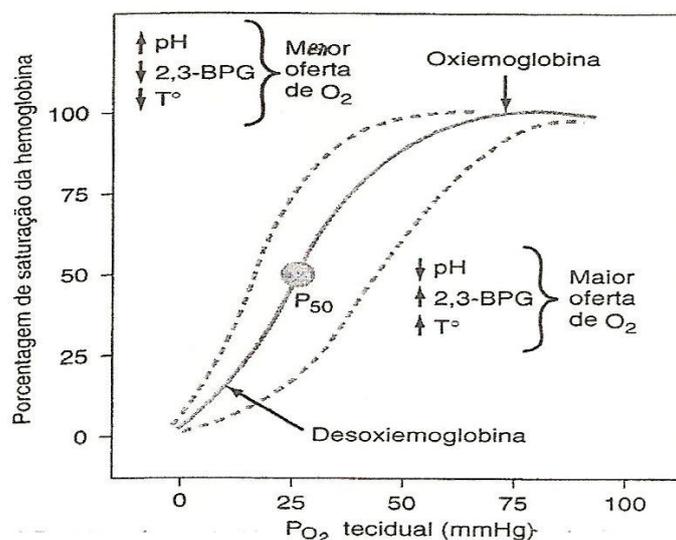


Figura 2 - Curva de dissociação da hemoglobina. (Adaptada HARRISON, 2002, p. 709)

2. Anemia Falciforme

A anemia falciforme (AF) é uma condição genética autossômica recessiva caracterizada por anemia hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos que geram

lesões em múltiplos sistemas e órgãos. É a doença hereditária monogênica mais frequente no Brasil, sendo causada por uma mutação no códon 6 do gene da hemoglobina beta, determinada pela substituição de uma adenina (CAG) por uma timina (CTG). Essa mutação leva a uma alteração estrutural e funcional da molécula de hemoglobina pela troca do aminoácido ácido glutâmico por valina, resultando na produção da hemoglobina S (HbS) ³.

Essa ínfima modificação estrutural resulta em importantes alterações físico-químicas da molécula de hemoglobina no estado desoxigenado o que provoca a mudança no formato da hemácia, gerando uma estrutura rígida, em formato de foice, clássica na anemia falciforme ¹.

Esse fenômeno decorre de um processo de polimerização ou gelificação da desoxihemoglobina S. A polimerização progride inversamente proporcional à saturação de oxigênio da hemoglobina, formando cristais líquidos chamados tactoides. Sob completa desoxigenação, a hemácia toma a forma de foice, sendo ainda reversível, desde que não haja alteração definitiva na membrana celular. A repetição desse fenômeno provoca lesões irreversíveis na membrana do eritrócito que agora se mantém falciforme, independente do estado da HbS ⁴.

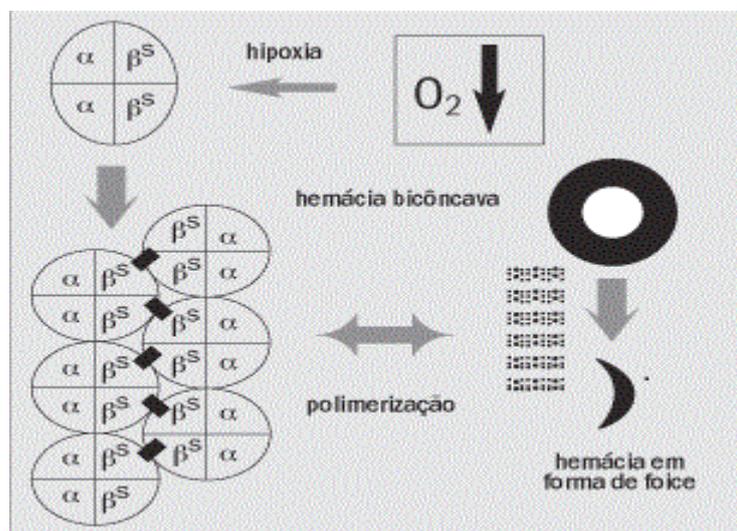


Figura 3 - Processo de polimerização da hemoglobina S, induzindo a falcização dos eritrócitos.

O termo anemia falciforme é reservada à forma da doença que ocorre nos homozigotos SS. Porém, utiliza-se doença falciforme para designar as combinações de

hemoglobinopatia S com outras anomalias hereditárias das hemoglobinas, como beta-talassemia, hemoglobinopatia C e D, tendo essas variedades um espectro amplo de apresentações clínicas quanto à sua gravidade^{3; 4}.

3. Histórico

O primeiro relato da anemia falciforme na história da medicina foi feito em 1910 por Herrick em seu artigo “Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia”⁵ no qual ele descreve o caso de um paciente do sexo masculino, negro, de 20 anos de idade com história de úlceras cutâneas, palpitações, dispneia, episódios de cólica biliar e tosse. Ao exame físico apresentava-se hipocorado, icterico, com o *ictus cordis* desviado para a esquerda, palpável em 6º espaço intercostal esquerdo, evidenciando cardiomegalia. (Herrick, 1910)

Faz ainda a primeira descrição da alteração eritrocítica que dá nome à doença: “O formato dos eritrócitos era muito irregular, mas o que especialmente atraiu a atenção foi o grande número de finos, alongados, em forma de foice e em forma de crescente.” (Herrick, 1910)

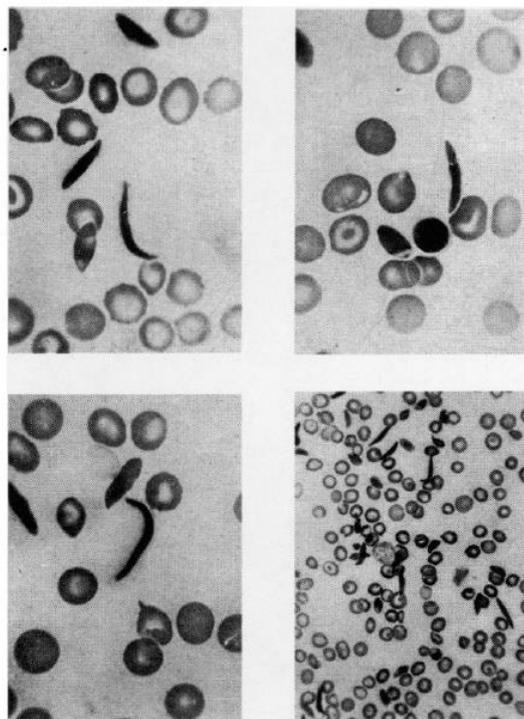


Figura 4 - Fotomicrografia evidenciando células falciformes em esfregaço sanguíneo (retirada de Herrik, 1910).

Esse caso exemplifica bem os diversos achados e complicações crônicas da anemia falciforme como as úlceras cutâneas, leucocitose, litíase biliar e cardiopatia.

Em 1949, Pauling *et al.* abriram as portas para a medicina molecular ao descreverem a ausência de duas a quatro cargas negativas na hemoglobina S em comparação com a hemoglobina normal, levando-a a se comportar como um cátion⁶.

4. Epidemiologia

A distribuição geográfica do gene S é muito heterogênea no Brasil. Devido a suas raízes africanas, a doença tende a ser mais frequente naquela população que apresenta maior proporção de antepassados negros, ou seja, no nordeste³. Sendo assim, a prevalência de heterozigotos S é maior na população das regiões norte e nordeste (6% e 10% respectivamente) que na população do sul e sudeste (2% e 3%)⁷.

Estima-se que 4% da população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000 a 50.000 tenham a doença em sua forma homozigótica (SS-anemia

falciforme) ou na forma composta com outras alterações na hemoglobina (SC, SD, SE, SBetaTAL-doença falciforme)⁷.

Para cada mil nascidos vivos, um é portador de anemia falciforme. Há aproximadamente 3.500 novos casos por ano diagnosticados de anemia falciforme⁷. Esses dados corroboram a importância de se haver políticas públicas de saúde que abranjam essa população, seja por possibilitar o diagnóstico precoce, seja por oferecer tratamento de maneira eficaz e acessível^{3; 7; 8}.

5. Fisiopatologia

A polimerização da hemoglobina S é o evento fundamental na fisiopatologia da anemia falciforme, pois resulta na alteração da forma e da deformabilidade do eritrócito. Essas alterações promovem o aumento da adesão das hemácias ao endotélio e aos leucócitos; causam lesões microvasculares; reduzem a flexibilidade da hemácia e, conseqüentemente sua meia-vida; causam depleção de óxido nítrico que contribui para vasoconstrição e ativação da inflamação; e ativam a coagulação^{9; 10}.

Para haver a polimerização da hemoglobina S é necessário que diversas variáveis estejam presentes, levando a um microambiente propício à ligação covalente entre as moléculas de HbS. Entre essas variáveis estão a concentração de oxigênio, pH, concentração da hemoglobina S, temperatura, pressão, forças iônicas e presença de hemoglobinas normais⁴.

A falcização dos eritrócitos provoca lesão na membrana, expõe proteínas intracelulares à superfície e leva a produção de radicais livres de oxigênio. Isso desencadeia lesão nas células endoteliais que, por sua vez, passam a expressar moléculas de adesão, como molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1), molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e E-selectina na superfície celular; produzem citocinas e quimiocinas como interleucina-8 (IL-8), IL-6 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Além disso, o endotélio lesado libera fatores pró-coagulantes e vasoconstritores potentes como endotelina-1 e 2⁴.

As células falciformes também expressam um número aumentado de moléculas de adesão (PS, CD36, CD47, CD49d E BCAM/LU) se comparadas com glóbulos

vermelhos normais. Isso potencializa a adesão das células falciformes ao endotélio e aos leucócitos, propagando o efeito de vasooclusão⁹.

Ao sofrerem hemólise, as células falciformes liberam moléculas de hemoglobina no intravascular. Estas levam à redução dos níveis de haptoglobina e da hemopexina que são responsáveis pela degradação da hemoglobina e do grupamento heme, resultando em mais hemoglobina e heme livres que, por sua vez, consomem o óxido nítrico (NO), levando a vasoconstrição, favorecendo a vaso-oclusão, inflamação e ativação de plaquetas^{4; 10}.

A anemia falciforme está relacionada a um estado de inflamação crônica, determinando a ativação endotelial e leucocitária. Vários mediadores inflamatórios estão aumentados nessa patologia como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), IL-8, IL-6, IL-1 β , proteína C reativa, entre outros, que perpetuam o estado inflamatório^{4; 9}.

Além dessa complexa fisiopatologia já descrita, os fenômenos vaso-oclusivos levam a lesão por isquemia e reperfusão. Nesse contexto, há a produção de radicais livres que geram estresse oxidativo, potencializam a lesão vascular, ativam o endotélio, consomem NO e facilitam a hemólise^{4; 10}.

Na maioria do tempo, os portadores de anemia falciforme se encontram em um estado estável, no qual a doença mantém determinada estabilidade clínica, porém não assintomática. No entanto, essas fases são intercaladas com períodos de aceleração da falcização eritrocitária que gera agudizações com eventos hemolíticos e vaso-oclusivos. Esses eventos vaso-oclusivos estão associados a episódios de crises álgicas, que frequentemente requerem hospitalização. Esse ciclo mantido cronicamente é o responsável pelas lesões em múltiplos órgãos como na síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, nefropatia, osteonecrose e cardiopatia¹⁰.

6. Diagnóstico

O diagnóstico da anemia falciforme se baseia, principalmente, na detecção da HbS por meio da eletroforese de hemoglobina. Essa técnica permite a separação da hemoglobina normal da HbS em meio de acetato de celulose com pH 8.4, gel de ágar com pH 6.2 e eletroforese com focalização isoeletrica. Outras técnicas podem ser utilizadas,

como a solubilidade da hemoglobina em tampão de fosfato concentrado, cromatografia líquida de alta performance e a reação em cadeia de polimerase (PCR) ^{4; 11}.

Como triagem neonatal, deve ser utilizada uma técnica que apresente alta sensibilidade visto que, no período neonatal, a hemoglobina fetal (HbF) é muito mais abundante que a Hbs. No Brasil, a triagem neonatal é realizada gratuitamente, como um programa do governo conhecido como o “Teste do pezinho”. Em alguns casos, pode ser necessária a realização de teste confirmatório após os seis meses de idade ¹².

Quando feito precocemente, idealmente no período neonatal, o diagnóstico da anemia falciforme permite a introdução da antibioticoterapia, programa de vacinação adequado e educação sobre as complicações da doença, incluindo treinamento dos pais para palpação do baço ^{11; 13}. Estudos comprovam que, com a instituição dessas medidas, a mortalidade nos cinco primeiros anos de vida é reduzida de cerca de 25% para apenas 3% ⁴.

Após ser realizado o diagnóstico, os familiares devem também ser investigados, pela possibilidade de outros casos na família ^{4; 13}. Esses dados devem balizar o aconselhamento genético e educacional, além de possibilitar o correto acompanhamento dos casos diagnosticados, objetivando reduzir a morbidade e a mortalidade nessa população ¹².

7. Quadro clínico

O quadro clínico da anemia falciforme é composto por fenômenos agudos e crônicos que constituem fatores importantes na redução da qualidade de vida ou que impõem risco de morte. Manifesta-se geralmente após os seis meses de idade, quando os níveis de hemoglobina fetal caem e, em decorrência disso, iniciam-se os fenômenos vaso-oclusivos ⁴.

As lesões orgânicas geradas pela anemia falciforme se estendem a diversos sistemas: nervoso, respiratório, cardiovascular, renal, imunológico entre outros. Esses fenômenos se devem, principalmente, aos quadros vaso-oclusivos e em menor escala à anemia, reproduzindo o grau de severidade da doença ¹⁴.

a. Acidente vascular encefálico

Uma das mais severas manifestações da anemia falciforme, o acidente vascular encefálico (AVE) é também uma das complicações com maior impacto na morbimortalidade dos pacientes acometidos com essa patologia. A primeira descrição do AVE como uma complicação da anemia falciforme foi em 1923, 13 anos após a primeira descrição da doença ¹⁵. Sabe-se desde 1972 que a carótida interna e o polígono de Willis apresentam uma particular vulnerabilidade, com consequente formação de frágeis colaterais ¹⁵.

Aproximadamente 25% dos pacientes acometidos pela anemia falciforme apresentam alguma forma de neuropatia. Entre as formas de acometimento do sistema nervoso central estão o ataque isquêmico transitório (AIT), acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI) e hemorrágico (AVEH). O AVEI tem uma apresentação bimodal, manifestando-se mais frequentemente na primeira década de vida e após os trinta anos de idade, enquanto o AVEH ocorre entre a segunda e terceira décadas de vida ^{4; 15}.

A fisiopatologia dos AVEs na anemia falciforme envolve o remodelamento dos vasos encefálicos de grande e médio calibres, causados por hipertrofia da camada íntima estreitando assim o lúmen e levando a tortuosidade dos vasos ¹⁴. Esses fatores provocam aumento da resistência vascular e redução do fluxo sanguíneo nos vasos acometidos levando, cronicamente, à formação de múltiplos vasos colaterais em torno do polígono de Willis, constituindo a síndrome Moyamoya ¹⁵.

Devido a essas alterações anatômicas, em situações de estresse agudo em que o metabolismo cerebral está aumentado e a oferta de oxigênio não pode ser suprida totalmente devido à anemia, o encéfalo pode sofrer isquemia (AVEI). Esta pode se manifestar clinicamente como um déficit neurológico súbito ou ser silenciosa e, cronicamente, provocar déficits cognitivos ^{14; 15}. No caso dos eventos hemorrágicos, esses são provocados por rompimento de aneurismas ou de vasos colaterais fragilizados decorrentes de síndrome Moyamoya, provocando a hemorragia subaracnoide e seu quadro clínico característico ¹⁴.

Como prevenção desta complicação, têm se usado o estudo dos principais vasos encefálicos com Doppler transcraniano, podendo este evidenciar aumento na velocidade do fluxo sanguíneo (>200 cm/s), sendo este um forte preditor de risco para AVEs ^{16; 17; 18; 19}. Estima-se que o risco de AVE em uma criança com anemia falciforme e alteração no

Doppler transcraniano seja 3.000 vezes maior do que de uma criança de mesma idade, não portadora de anemia falciforme ou patologia cardiovascular ¹⁵.

A triagem com o estudo por Doppler transcraniano permite a intervenção visando prevenir o evento isquêmico. Para tanto, se faz uso de hemotransfusões crônicas objetivando manter os níveis de HbS em valores abaixo de 30% ^{4; 15; 19}.

O tratamento do acidente vascular encefálico na anemia falciforme é baseado em manter os níveis de HbS abaixo de 30% usando exsanguineotransfusões, a dosagem de hemoglobina menor que 10 g/dl para evitar hiperviscosidade sanguínea e suplementação de oxigênio visando manter a saturação de oxigênio a níveis acima de 95% ¹⁴.

b. Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda (STA) é uma das maiores causas de morte entre as complicações da anemia falciforme. Nos Estados Unidos, é a segunda causa de internação entre os pacientes falcêmicos, sendo mais frequente na infância que na idade adulta ⁴. Está associada a tempo prolongado de internação, decréscimo na sobrevida e aumento do risco de desenvolver doença pulmonar crônica ¹⁴.

O quadro clínico é formado por febre, dor torácica, dispneia, redução na saturação de oxigênio, opacidade nova na radiografia e redução nos níveis de hemoglobina. Muitas vezes se faz necessário o uso de ventilação mecânica devido à insuficiência respiratória ^{4; 14}. Deve-se considerar pneumonia como diagnóstico diferencial pelo quadro clínico semelhante e pelo fato de a infecção ser um fator de complicação da STA ¹⁴.

Tanto infecções como fenômenos vaso-oclusivos são as causas principais da STA, mas também pode ser causada por necrose de costela ou esterno, pneumonia, embolia pulmonar (gordurosa) secundária a necrose da medula óssea da diáfise dos ossos longos ou infarto pulmonar devido à falcização^{4; 14}.

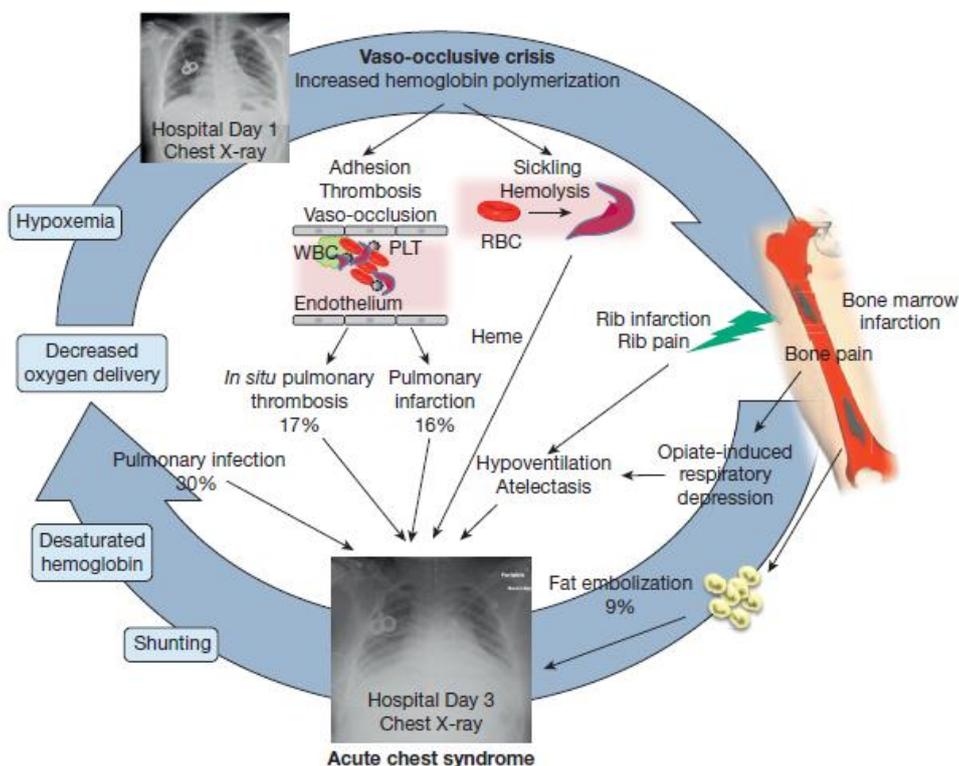


Figura 5 - Causas e mecanismos da síndrome torácica aguda (retirada de Novelli, 2016).

Na investigação diagnóstica da STA devem ser feitos radiografias de tórax seriadas, culturas de secreções pulmonares, hemocultura, gasometria, hemogramas para quantificação dos níveis de hemoglobina e angiotomografia quando houver suspeita de embolia⁴. O tratamento envolve uso de antibióticos, suplementação de oxigênio e hemotransfusões sempre que necessário²⁰.

c. Osteonecrose

Osteonecrose é uma complicação frequente, dolorosa e debilitante da doença falciforme. Apresenta-se com frequência de 10% em pacientes com doença falciforme, podendo chegar a 50% quando analisados os pacientes com hemoglobinopatia SC⁴. Nas

regiões tropicais, a necrose asséptica da cabeça do fêmur é a principal causa de necrose desse sítio anatômico ²¹.

Geralmente se manifesta como uma patologia progressiva, crônica e insidiosa que frequentemente afeta a cabeça do fêmur, do úmero ou os corpos vertebrais. É provocada por crises vaso-oclusivas na microvasculatura óssea desencadeadas por esforço físico, imobilização prolongada, mudanças bruscas de temperatura, febre e desidratação ²¹.

O tratamento é baseado na analgesia, repouso e redução da carga sobre o membro afetado. Por diversas vezes é necessário cirurgia ortopédica e substituição óssea, tendo também a fisioterapia um papel importante na prevenção da progressão da doença ⁴.

d. Retinopatia

Várias alterações oftalmológicas são encontradas na anemia falciforme, sendo mais frequente entre elas a retinopatia periférica que se manifesta como proliferativa ou não proliferativa. Os principais achados na fase não proliferativa são as hemorragias intrarretinianas conhecidas como *salmon patches*, e lesões hiperpigmentadas, mais profundas ou sub-retinianas chamadas de *black sunbursts*, semelhantes a cicatrizes de coriorretinites ²². Devido à sua tendência de afetar a retina periférica, essas lesões não chegam a provocar a perda visual ²³.

Por outro lado, as lesões proliferativas têm a capacidade de levar a sequelas visuais. Essas lesões são compostas por formações aneurismáticas e por neovascularização retiniana. Esses frágeis vasos, se não tratados por fotocoagulação, podem causar hemorragias vítreas e perda visual ²³. Isso reforça a importância do acompanhamento regular com o oftalmologista para diagnóstico e tratamento precoce das lesões oftalmológicas ⁴.

e. Asma

A anemia falciforme por si só é suficiente para promover mudanças na fisiologia pulmonar e provocar inflamação das vias aéreas. O estado inflamatório crônico da anemia falciforme parece contribuir com a hiper-reatividade brônquica presente na asma ²⁴. *An et al.* demonstraram que cerca de 50% dos pacientes com anemia falciforme apresentam níveis altos de IgE, condição essa associada ao diagnóstico de asma e reconhecida como fator de risco para STA ²⁵. Um estudo retrospectivo sobre asma em pacientes com anemia falciforme confirmou a relação entre STA e asma; confirmou também que pacientes que

necessitam de tratamento para a asma são mais frequentemente acometidos por episódios de STA ²⁶.

O tratamento constitui em evitar a exposição aos alérgenos, corticosteroides inalatórios, e β -2 agonistas inalatórios para resgate de crises de broncoespasmos. Em alguns casos podem ser utilizados corticosteroides sistêmicos para o controle das crises ou antileucotrienos para prevenção dessas ²⁷.

f. Úlceras de membros inferiores

A anemia falciforme caracteriza-se pela presença de lesões ulceradas em membros inferiores, mais frequentes em região maleolar. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes apresentem essa complicação em alguma fase da vida, embora seja mais frequente em pacientes mais velhos e do sexo masculino ⁴.

É uma complicação altamente incapacitante e que muitas vezes se apresenta com uma evolução crônica, exigindo cuidados com a ferida como higiene, antibióticos e repouso. Nesse contexto, deve-se sempre pesquisar osteomielite pela complexidade que essa pode acrescentar ao tratamento da lesão ⁴.

g. Dor crônica

A dor em anemia falciforme pode ser um sintoma agudo ou crônico. No quadro agudo, a dor está associada a vaso-oclusão e isquemia tecidual. A dor crônica, por sua vez, na maioria das vezes é secundária a isquemia óssea crônica e manifesta-se por dores recorrentes que frequentemente requerem internações ⁹.

O tratamento das crises álgicas envolve o uso de analgésicos e opioides, quando necessário. Além disso, a administração de soro fisiológico 0,9% para a hidratação e correção da hiperviscosidade sanguínea contribui para a interrupção do ciclo de falcização na microvasculatura ^{9; 28}.

h. Priapismo

O priapismo é definido como uma ereção peniana não-fisiológica, dolorosa, não provocada por estímulo sexual, durando cerca de 4-6 horas. Cerca de 2/3 dos pacientes com história de priapismo referem episódios intermitentes prévios ²⁹.

A fisiopatologia do priapismo na doença falciforme diz respeito a hemólise das hemácias falcizadas com consequente exposição da hemoglobina S que, ao se encontrar

livre na microcirculação peniana, consome o NO que induz a vasoconstrição, ativação endotelial e liberação de fatores inflamatórios e trombogênicos. O óxido nítrico é o principal agente regulador da ereção. Com sua depleção pela HbS há isquemia dos corpos cavernosos, levando em alguns casos a impotência sexual ²⁹.

O tratamento do priapismo envolve a hidratação vigorosa, compressão, bolsas de gelo e analgesia ²⁹. Em alguns casos a punção do corpo cavernoso se faz necessária. A prevenção das crises de priapismo com sildenafil tem demonstrado bons resultados ³⁰.

i. Litíase biliar

O alto fluxo de excreção de bilirrubina num período contínuo, provocado pela anemia hemolítica crônica da doença falciforme, leva à produção de cálculos biliares. Essa complicação da doença falciforme é mais frequente em pacientes adultos, embora possa ser encontrada em pacientes pediátricos ⁴.

Devido à possibilidade de complicação do quadro e às crises dolorosas provocadas pela litíase biliar, a colecistectomia é o tratamento a ser instituído ⁴.

j. Auto-esplenectomia

As crises de falcização na circulação esplênica com consequentes infartos repetidos levam a fibrose e destruição do órgão (auto-esplenectomia). Isso acontece nos 2-5 primeiros anos de vida, sendo que a asplenia funcional precede o desaparecimento anatômico do órgão. Nessa situação o baço já não desempenha sua função, mesmo estando presente ⁹.

A principal consequência da auto-esplenectomia é o aumento do risco de infecções graves e septicemia especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Klebsiella sp.* associadas a altas taxas de mortalidade nos primeiros cinco anos de vida. Para prevenção dessas infecções têm-se utilizado com sucesso a profilaxia com penicilina e o programa de vacinação adequado para este público ⁹.

k. Sequestro esplênico

É caracterizado por um rápido acúmulo de sangue pelo baço levando a uma queda de 2 g/dl ou mais na dosagem de hemoglobina, reticulocitose e aumento do volume do baço. Ocorre geralmente entre o sexto mês e o segundo ano de vida, reduzindo a sua

probabilidade após esse período. Em alguns casos, como na hemoglobinoptia SC e nos portadores de S/ β -talassemia, pode acometer pacientes adultos que ainda possuem o baço ^{4; 14}.

Essa complicação pode ser desencadeada por uma infecção banal ou mesmo não ter causa conhecida, levando a retenção de um grande volume de hemácias pelo baço num prazo de poucas horas, provocando um quadro semelhante ao choque hemorrágico⁹. As crises de sequestro esplênico são responsáveis por uma grande parcela dos óbitos nos primeiros dez anos de idade, chegando a taxas de 10-15% em alguns estudos ⁴.

l. Cardiopatia

As complicações cardíacas são decorrentes da circulação hiperdinâmica compensatória à anemia crônica. A radiografia de tórax mostra cardiomegalia global mesmo em pacientes jovens. O ecodopplercardiograma evidencia hipertrofia ventricular esquerda, podendo evoluir para insuficiência cardíaca sistólica após a segunda década de vida ^{4; 31}.

A sobrecarga ventricular esquerda devido à tentativa de compensar a anemia com o aumento da frequência cardíaca leva a dilatação do ventrículo esquerdo que evolui com hipertrofia excêntrica desse ventrículo. Esse crescimento excêntrico, permite que o coração mantenha sua complacência e não desenvolva também uma disfunção diastólica ³².

m. Nefropatia

Devido ao seu microambiente propício a falcizações, os rins são órgãos frequentemente acometidos pela doença falciforme. Diferente de outras complicações descritas, a nefropatia pode ocorrer mesmo em pacientes com traço falcêmico, sendo necessária atenção nesses casos ^{4; 33}.

As lesões renais secundárias aos fenômenos isquêmicos provocados pela falcização dos eritrócitos são aumento glomerular e glomeruloesclerose periférica focal e segmentar ⁴. Essas lesões anatomopatológicas levam à detecção do primeiro marcador da nefropatia por anemia falciforme, a proteinúria ³³. Uma das marcas da nefropatia por anemia falciforme é a inabilidade em concentrar a urina, levando a hiperfiltração e, nos pacientes pediátricos, enurese. Também pode se manifestar com hematúria significativa, chegando a necessitar de transfusões sanguíneas ³⁴.

A combinação entre as cicatrizes glomerulares e tubulares leva a decréscimo na função renal, culminando com doença renal crônica, motivo pelo qual muitos pacientes necessitarão de terapia renal substitutiva ^{4; 34}.

n. Óbito

Estudos confirmam que a maior causa de óbito entre pacientes com doença falciforme, no Brasil, continua sendo a infecção mesmo com a implantação de antibioticoprofilaxia com penicilina e o programa vacinal adequado. Em Minas Gerais, as principais causas de óbito foram infecção, seguida por sequestro esplênico e síndrome torácica aguda. Porém, ainda há uma carência de estudos sobre mortalidade em anemia falciforme ³⁵.

8. Prognóstico

Alguns fatores são determinantes para o prognóstico e a evolução clínica dos portadores de anemia falciforme. Dentre esses, destaca-se o nível socioeconômico e educacional que influenciam diretamente o acesso a atenção médica, diagnóstico precoce, uma boa alimentação e nutrição, saneamento básico, melhores condições de vida e trabalho, melhor adesão ao tratamento além do tratamento rápido de complicações ⁹.

A concentração de HbF eritrocitário é um importante fator de predição de gravidade na doença falciforme: quanto maior sua concentração, melhor o prognóstico do paciente devido a menor interação da HbF na polimerização da HbS. No adulto, a concentração de HbF é determinada geneticamente sendo que, em alguns casos, essa pode chegar a cerca de 20%, significando um bom prognóstico para esses pacientes. Também existem formas de persistência hereditária da HbF, mais raras, que quando associadas à doença falciforme, produzem um quadro mais brando. Tendo isso em vista, faz-se uso da hidroxiureia como indutor da produção da HbF, visando melhorar a evolução clínica desses pacientes ⁹.

A associação do gene β^s -globina com a α -talassemia parece conferir um melhor prognóstico à doença falciforme pois leva a redução dos valores de VCM e HCM, menor número de reticulócitos, menor grau de hemólise e maior concentração de hemoglobina quando comparados com pacientes com genes α normais ⁴. Essa associação parece reduzir a frequência de eventos adversos como STA, AVE e sequestro esplênico ³⁶.

Os diferentes polimorfismos do gene da β -globina definem os chamados haplótipos da anemia falciforme: Banto, Benin, Senegal, Camarões e Árabe-Indiano. Essas variações tem um importante papel na determinação da gravidade da doença falciforme. Alguns desses haplótipos se caracterizam por níveis mais altos de HbF, levando a um melhor prognóstico e evolução clínica. Desses, os haplótipos Senegal e Árabe-Indiano estão associados a níveis mais altos de HbF, sendo este último o que apresenta as maiores concentrações ^{4; 9}.

A contagem alta de leucócitos está associada a insuficiência renal, episódios recorrentes de STA, baixa concentração de HbF, anemia severa, altas taxas de hemólise e dactilite nos pacientes menores de um ano de idade ²⁰.

9. Tratamento

Idealmente, o acompanhamento dos pacientes com doença falciforme deve ser feito por uma equipe multidisciplinar formada pelas equipes médica, de enfermagem, fisioterapia, psicologia e assistência social. Esse acompanhamento deve ser feito em centros especializados, que possibilitem consultas regulares com profissionais hematologistas para possibilitar o tratamento adequado e o diagnóstico das complicações crônicas ⁴. Para o sucesso do tratamento, o paciente deve ser educado em relação a prevenção de infecções, manejo da dor e detecção precoce das complicações clínicas ²⁰.

Além do tratamento das complicações agudas e crônicas da anemia falciforme, já descritas por ocasião do quadro clínico, o manejo dessa patologia se pauta em prevenir as crises de falcização e fenômenos vaso-oclusivos.

a. Hidroxiureia

A hidroxiureia é um agente farmacológico que apresenta a propriedade de induzir a produção de hemoglobina fetal (HbF) por ativar a transcrição da cadeia γ da hemoglobina, mesmo na idade adulta ²⁰. Como já descrito na fisiopatologia, a HbF inibe a polimerização da hemoglobina S, que por sua vez reduz a falcização do eritrócito.

Estudos multicêntricos do uso da hidroxiureia mostrou redução de 50% dos eventos vaso-oclusivos, aumento dos níveis totais de hemoglobina e de HbF, redução na incidência de STA, necessidade de hemotransfusões e mortalidade quando comparado

com placebo^{20; 37; 38; 39}. Além disso, atestaram a baixa toxicidade desse medicamento e a segurança no seu uso crônico^{38; 39}.

Ao ativar a expressão dos genes γ -globulina e aumentarem os níveis de hemoglobina circulante nos pacientes falcêmicos, a hidroxiureia leva ao aumento do volume corpuscular médio que melhora a deformabilidade da hemácia ao passar pelos capilares²⁰. Funciona também reduzindo a inflamação crônica e reduzindo o risco de eventos tromboembólicos por diminuírem a contagem de leucócitos, de plaquetas, a expressão de moléculas de adesão ao endotélio e aumentar a disponibilidade de NO na circulação^{20; 40}.

O uso da hidroxiureia está indicado na faixa terapêutica de 15-35 mg/kg/dia para os pacientes acima de dois anos de idade que apresentem três ou mais crises vaso-oclusivas nos últimos doze meses; dois episódios de síndrome torácica aguda; um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente; necrose isquêmica óssea; insuficiência renal; proteinúria maior que 1g/24h; anemia grave e persistente (Hb < 6g/dl nas últimas três dosagens num período de três meses); desidrogenase láctica elevada duas vezes acima do normal nas crianças e três vezes acima do normal nos adolescentes e adultos; alteração no Doppler transcraniano; retinopatia proliferativa ou comprovação de lesão em outros órgãos⁸.

b. Terapia transfusional

O principal tratamento da anemia falciforme continua sendo a hemotransfusão, com mais de 90% dos pacientes portadores dessa afecção já tendo sido submetidos à transfusão de hemácias pelo menos uma vez na vida¹¹. Os objetivos das hemotransfusões são, basicamente, reduzir a anemia, diminuir os níveis de HbS circulante a um valor menor e aumentar a capacidade de carreamento do oxigênio aos tecidos⁴¹. São utilizadas em eventos agudos, como na STA e no sequestro esplênico, e como método de prevenção de lesões crônicas, como no caso das transfusões periódicas em pacientes com alteração no Doppler transcraniano¹¹.

Além da transfusão simples, a exsanguineotransfusão e a eritrocitaférese podem ser úteis em determinadas situações. Dentre as indicações dessas outras modalidades estão a necessidade de hemotransfusão com Hb pré-transfusional > 9 g/dl para evitar hiperviscosidade sanguínea e como tratamento do acidente vascular encefálico. A exsanguineotransfusão parcial pode ser indicada nos casos em que a Hb pré-transfusional

encontra-se em níveis maiores que 8,5 g/dl. Em cada situação, o médico deve avaliar a disponibilidade de material, pessoal capacitado e equipamento adequado (por exemplo, disponibilidade de equipamento e equipe para eritrocitaférese) antes de decidir qual terapêutica usar ⁴¹.

As indicações da terapêutica transfusional na anemia falciforme são crise aplástica após infecção pelo parvovírus B19, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, hepatopatia falciforme aguda ou sequestro hepático agudo, disfunção de múltiplos órgãos, pré-operatório, complicações neurológicas, hemorragia aguda, angina ou isquemia miocárdica e eventos vaso-oclusivos durante a gestação ^{4; 20; 40; 41}.

A despeito dos seus benefícios, a hemotransfusão apresenta riscos agudos, que correspondem às reações transfusionais agudas, e complicações crônicas como a sobrecarga de ferro levando a lesões em órgãos essenciais como o fígado, o coração e complicações endocrinológicas, forçando à introdução de medicamentos quelantes do ferro como o deferasirox, na dose de 20-40 mg/kg/dia ^{20; 41}. Porém, a complicação mais frequente da hemotransfusão em pacientes falcêmicos é a aloimunização, que será explanada adiante ⁴¹.

c. Transplante de medula óssea

O transplante de células tronco hematopoiéticas permanece como única forma de cura da doença falciforme, sendo a origem mais frequente do tecido a ser doado a medula óssea de parente compatível. Porém, surge como alternativa o transplante de células tronco oriundas do cordão umbilical ^{4; 11; 40}.

É indicado para crianças com casos graves de anemia falciforme, por exemplo, as que apresentam episódio de AVE na infância ⁴. O transplante de células tronco hematopoiéticas tem apresentado bons resultados nessa faixa etária, mas os estudos ainda são limitados em adultos ²⁰.

d. Novas terapêuticas

A terapia gênica se apresenta como uma possibilidade futura de cura da doença falciforme. Nela, são isoladas e cultivadas células da medula óssea do paciente que são inoculadas com vírus contendo um gene adicional que pode codificar uma β -globina anti-falcizante ou HbF. Após tratamento quimioterápico mieloablativo, o paciente recebe reinfusão de células tronco hematopoiéticas autólogas modificadas, tal qual no

transplante heterólogo, que repovoarão a medula óssea e expressarão o novo gene. Ensaios clínicos realizados com pacientes graves têm apresentado resultados encorajadores^{11; 40}.

Como a adesão eritrocitária e leucocitária tem um papel importante na fisiopatologia da anemia falciforme, tem-se pesquisado agentes farmacológicos que reduzam a expressão das moléculas de adesão E-selectina e P-selectina. Como opção surge o Rivipansel, um inibidor pan-selectina, que demonstrou reduzir o tempo médio de resolução de eventos vaso-oclusivos em 28%, assim como uma redução de 83% na dose média acumulada de analgésicos opioides intravenosos²⁰. O Crizanlizumabe, um inibidor da P-selectina, também se apresenta como uma opção nesse contexto¹¹.

O Velopoxamer diminuiu a duração das crises vaso-oclusivas em crianças e em pacientes que já faziam uso da hidroxiureia, por possuir a capacidade de modular a tensão superficial dos eritrócitos tendo como alvo os domínios hidrofóbicos expostos na lesão da membrana das hemácias²⁰. Embora promissores, essas possibilidades terapêuticas devem levar alguns anos até que estejam disponíveis no mercado.

10. Aloimunização pós-transfusional

Mesmo com todos os avanços no tratamento da anemia falciforme com a introdução da hidroxiureia, a transfusão de hemácias continua sendo o principal tratamento para esta afecção, principalmente no tratamento de eventos vaso-oclusivos, AVE, STA, sequestro esplênico ou hepático e crise aplástica^{42; 43}. Porém, essa terapêutica não é inócua, podendo levar à produção de auto e aloanticorpos, com sérias complicações aos pacientes. Dentre essas complicações, a principal é a reação transfusional hemolítica tardia, que determina queda significativa nos níveis de hemoglobina, por vezes a valores mais baixos que os pré-transfusionais, sugerindo a presença tanto de auto como de aloanticorpos. Nesses casos, transfusões adicionais tendem a baixar ainda mais os valores de hemoglobina, causada pela hiperhemólise⁴³. Além disso, a aloimunização eritrocitária limita a disponibilidade de concentrados de hemácias disponíveis para futuras hemotransfusões, devido à dificuldade em se encontrar sangue compatível^{44; 45; 46}.

A aloimunização é desencadeada pela exposição do sistema imune a antígenos eritrocitários durante a transfusão de hemácias ou a gestação. Os antígenos mais

frequentemente envolvidos na aloimunização eritrocitária são os do grupo Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lewis e MNS⁴⁴. 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 eritrocitários⁴³. Essa incompatibilidade se dá pelo polimorfismo antigênico entre antígenos eritrocitários de doadores e receptores, levando a taxas de aloimunização que variam entre 2,5 - 75% segundo Helman *et al.*⁴⁴ e 18 - 47% em outros estudos^{42; 45; 46}. Já a produção de autoanticorpos se dá pelo desbalanço entre os estímulos patogênicos pró-inflamatórios e os mecanismos de regulação do sistema imunológico, levando à produção de linfócitos T CD-4 *helper* autorreativos que estimulam a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de autoanticorpos⁴³.

Além de fatores genéticos, envolvendo o genótipo antígeno leucocitário humano (HLA) tipo 2 do paciente, estudos têm comprovado que o estado inflamatório crônico gerado pela anemia falciforme aumenta o risco de aloimunização. Estão envolvidos nessa inflamação crônica citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, interferon- γ), moléculas co-estimulatórias (p. ex. IL-10), moléculas de sinalização, moléculas do sistema HLA e a contagem aumentada de leucócitos^{43; 47}. Outros fatores que também predis põem à aloimunização são a idade, o sexo, número de transfusões recebidas e intervalo de tempo desde a última transfusão^{43; 44}.

Alves Pinto *et al.* mostrou que para cada ano a mais no intervalo entre a última transfusão e a pesquisa do anticorpo eritrocitário houve um aumento de 36,9% da probabilidade de o paciente ser aloimunizado⁴⁸. O mesmo estudo comprovou que o risco de aloimunização aumenta 16 vezes naqueles pacientes que receberam mais de dez hemotransfusões se comparados com aqueles que receberam menores quantidades. Afirma também que 80% dos pacientes aloimunizados haviam recebido mais que 10 unidades de hemácias⁴⁸.

A presença de anticorpos contra antígenos eritrocitários está relacionada com aumento da prevalência de dor crônica ($p = 0,013$) e redução da sobrevida em comparação com pacientes não aloimunizados ($p = 0,01$)⁴⁵. Isso reforça a necessidade de se introduzir a fenotipagem eritrocitária de doadores e pacientes para prevenir a aloimunização dos pacientes falciformes^{46; 48}, assim como também de se conhecer os anticorpos presentes nos pacientes previamente aloimunizados a fim de minimizar o risco de reações transfusionais hemolíticas mediadas por anticorpos⁴³.

II- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 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. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000100011&nrm=iso >.
- 2 HALL, J. E. Transporte de oxigênio e dióxido de carbono no sangue e nos líquidos teciduais. In: HALL, J. E. (Ed.). **Tratado de fisiologia médica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p.519-529.
- 3 ZAGO, M. A. Considerações gerais. In: ANVISA (Ed.). **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes** Brasília: Anvisa, 2002. p.10-12.
- 4 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.
- 5 HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 74, n. 3, p. 179-184, May-Jun 2001. ISSN 0044-0086/1551-4056. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2588723/> >.
- 6 PAULING, L.; ITANO, H. A. Sickle cell anemia a molecular disease. **Science (New York, N.Y.)**, v. 110, n. 2865, p. 543, 1949. ISSN 0036-8075.
- 7 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.
- 8 Comitê de Normas Técnicas. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde - Brasil 2016.
- 9 ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007. ISSN 1516-8484/1806-0870.
- 10 SPARKENBAUGH, E.; PAWLINSKI, R. Prothrombotic aspects of sickle cell disease. **J Thromb Haemost**, v. 15, n. 7, p. 1307-1316, Jul 2017. ISSN 1538-7836.

- 11 WARE, R. E. et al. Sickle cell disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 311-323, 2017/07/15/ 2017. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617301939> >.
- 12 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.
- 13 BRAGA, J. A. P. et al. Guidelines on neonatal screening and painful vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: associação brasileira de hematologia, hemoterapia e terapia celular: project guidelines: associação médica brasileira - 2016. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 38, n. 2, p. 147-157, 2016/06 2016. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842016000200147 >.
- 14 NOVELLI, E. M.; GLADWIN, M. T. Crises in Sickle Cell Disease. **Chest**, v. 149, n. 4, p. 1082-1093, 2016. ISSN 0012-3692.
- 15 VERDUZCO, L. A.; NATHAN, D. G. Sickle cell disease and stroke. **Blood**, v. 114, n. 25, p. 5117-25, Dec 10 2009. ISSN 0006-4971.
- 16 SARAH, L. R. et al. Physician Attitude, Awareness, and Knowledge Regarding Guidelines for Transcranial Doppler Screening in Sickle Cell Disease. **Clinical Pediatrics**, v. 54, n. 4, p. 336-345, 2015/04/01 2014. ISSN 0009-9228. Disponível em: < <https://doi.org/10.1177/0009922814553429> >. Acesso em: 2017/12/23.
- 17 BUNDY, D. G. et al. Transcranial Doppler Screening of Medicaid-Insured Children with Sickle Cell Disease. **The Journal of Pediatrics**, v. 166, n. 1, p. 188-190.e1, 2015/01/01/ 2015. ISSN 0022-3476. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347614008464> >.
- 18 BREWIN, J.; KAYA, B.; CHAKRAVORTY, S. How I manage sickle cell patients with high transcranial doppler results. **Br J Haematol**, v. 179, n. 3, p. 377-388, 2017/08 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14850> >.
- 19 ADAMS, R. J. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. **N Engl J Med**, v. 339, n. 1, p. 5-11, Jul 2 1998. ISSN 0028-4793 (Print)/0028-4793.
- 20 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. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712516373606> >.
- 21 SILVA JUNIOR, G. B. D.; DAHER, E. D. F.; ROCHA, F. A. C. D. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 34, n. 2, p. 156-164, 2012/00 2012. Disponível em: <

- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842012000200016 >.
- 22 VILELA, R. Q. B.; BANDEIRA, D. M.; SILVA, M. A. E. Alterações oculares nas doenças falciformes. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 29, n. 3, p. 285-287, 2007/09 2007. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300018 >.
- 23 DO, B. K.; RODGER, D. C. Sickle cell disease and the eye. **Curr Opin Ophthalmol**, v. 28, n. 6, p. 623-628, 2017/10 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0000000000000423> >.
- 24 DEBAUN, M. R.; STRUNK, R. C. The intersection between asthma and acute chest syndrome in children with sickle-cell anaemia. **Lancet**, v. 387, n. 10037, p. 2545-53, Jun 18 2016. ISSN 0140-6736.
- 25 AN, P. et al. Elevation of IgE in children with sickle cell disease is associated with doctor diagnosis of asthma and increased morbidity. **J Allergy Clin Immunol**, v. 127, n. 6, p. 1440-6, Jun 2011. ISSN 0091-6749.
- 26 PAHL, K.; MULLEN, C. A. Original Research: Acute chest syndrome in sickle cell disease: Effect of genotype and asthma. **Experimental Biology and Medicine**, Sage UK: London, England, v. 241, n. 7, p. 745-748, 03/01 2016. ISSN 1535-3702/1535-3699. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4950378/> >.
- 27 MEHARI, A.; KLINGS, E. S. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. **Chest**, v. 149, n. 5, p. 1313-24, 2016/05 2016. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.016> >.
- 28 OKOMO, U.; MEREMIKWU, M. M. Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 7, p. CD005406-CD005406, 2017/07 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005406.pub5> >.
- 29 JESUS, L. E. D.; DEKERMACHER, S. Priapismo em crianças: revisão de fisiopatologia e tratamento. **Jornal de Pediatria**, v. 85, p. 194-200, 2009. ISSN 0021-7557. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572009000300003&nrm=iso >.
- 30 KATO, G. J. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. **J Sex Med**, v. 9, n. 1, p. 70-8, 2012/01 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253142/?tool=pubmed> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02287.x> >.
- 31 GLADWIN, M. T. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 387, n. 10037, p. 2565-2574, 2016/06/18/ 2016. ISSN

- 0140-6736. Disponible em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616006474> >.
- 32 GLADWIN, M. T.; SACHDEV, V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 59, n. 13, p. 1123-1133, 2012/03/27/ 2012. ISSN 0735-1097. Disponible em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971200191X> >.
- 33 HERNÁNDEZ GALLEGO, R. et al. Afectación glomerular en paciente con enfermedad falciforme. **Nefrología**, v. 37, n. 4, p. 437-439, 2017/08 2017.
- 34 ROY, N. B. et al. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 7, p. CD012380-CD012380, 2017/07 2017. Disponible em: <
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012380.pub2> >.
- 35 ARDUINI, G. A. O.; RODRIGUES, L. P.; MARQUI, A. B. T. D. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 39, n. 1, p. 52-56, 2017/03 2017. Disponible em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842017000100052 >.
- 36 MEIER, E. R.; FASANO, R. M.; LEVETT, P. R. A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules and Diseases**, v. 65, p. 86-94, 2017. ISSN 1079-9796.
- 37 CHARACHE, S. et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 20, p. 1317-1322, 1995. Disponible em: <
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199505183322001> >.
- 38 STEINBERG, M. H. et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. **Am J Hematol**, v. 85, n. 6, p. 403-8, Jun 2010. ISSN 0361-8609.
- 39 VOSKARIDOU, E. et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). **Blood**, v. 115, n. 12, p. 2354, 2010. Disponible em: <
<http://www.bloodjournal.org/content/115/12/2354.abstract> >.
- 40 FERNANDES, Q. Therapeutic strategies in Sickle Cell Anemia: The past present and future. **Life Sci**, v. 178, p. 100-108, Jun 1 2017. ISSN 0024-3205.
- 41 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. Disponible em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858816000125> >.

- 42 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. **Blood**, v. 122, n. 21, 2013. ISSN 0006-4971.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 TELEN, M. et al. Alloimmunization in sickle cell disease: changing antibody specificities and association with chronic pain and decreased survival. **Transfusion**, v. 55, n. 6, p. 1378-1387, 2015. ISSN 0041-1132.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423011704092> >.

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), 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 Hemoterapy) 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**INFLUÊNCIA DA ALOIMUNIZAÇÃO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE
PACIENTES FALCÊMICOS – UM ESTUDO COORTE****INFLUENCE OF ALOIMMUNIZATION IN THE CLINICAL EVOLUTION OF
FALCEMIC PATIENTS – A COHORT STUDY**

Autores:

Bruno da Silva Almeida

Oswaldo Alves de Menezes Neto

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Autor responsável pela troca de correspondência:

Bruno da Silva Almeida

Endereço: Rua Josué de Carvalho Cunha, 311, Bairro: Coroa do Meio

Aracaju, Sergipe. CEP: 49035-490

Email: brunoalmeida@outlook.com

1. Resumo

Introdução - A anemia falciforme é caracterizada por anemia hemolítica crônica, tendo como principal tratamento as transfusões de hemácias. As frequentes transfusões a que são submetidos os pacientes falcêmicos provocam diversas complicações, sendo a mais comum a aloimunização. Este estudo objetiva analisar a influência da aloimunização eritrocitária na evolução clínica e laboratorial de pacientes com doença falciforme.

Método - Trata-se de um estudo de coorte histórica, com algumas variáveis avaliadas transversalmente. Realizada revisão de prontuário, tipagem sanguínea, pesquisa de anticorpos por meio da prova de Coombs direto e indireto e fenotipagem eritrocitária estendida de pacientes portadores de doença falciforme (genótipo SS, SC, SD e Sbeta talassemia), atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

Resultados – Dos 374 pacientes, 18,78% eram aloimunizados, com 16 aloanticorpos encontrados, sendo os mais frequentes: NIs, E, Jka, Fya, C e Kell. A aloimunização esteve relacionada com maior média de idade ($p=0,03$) e a triagem neonatal mostrou-se protetora para aloimunização ($p=0,028$). A presença de autoanticorpos ($p=0,000006$) e a média do VCM foram maiores nos pacientes aloimunizados ($p=0,026$). O número de internações por ano foi maior nos pacientes aloimunizados ($p=0,029$) e o número de transfusões foi determinante na presença ou não da aloimunização ($p=0,0000$).

Conclusão – A aloimunização esteve relacionada diretamente com Coombs direto positivo, maior média de internações por ano, maior número de transfusões e maior valor médio de VCM. A triagem neonatal foi protetora para a aloimunização.

Palavras-chave: Anemia falciforme; isoanticorpos; evolução clínica.

2. Abstract

Introduction - Sickle cell anemia is characterized by chronic hemolytic anemia, the main treatment being red blood cell transfusions. The frequent transfusions to which sickle patients are submitted cause several complications, the most common being alloimmunization. This study aims to analyze the influence of erythrocyte alloimmunization on the clinical and laboratory evolution of patients with sickle cell disease.

Method - This is a historical cohort study, with some variables evaluated transversally. Replication of medical records, blood typing, antibody testing by direct and indirect Coombs test and extended erythrocyte phenotyping of patients with sickle cell disease (SS, SC, SD and Sbeta thalassemia genotype) assisted at the University Hospital of the Federal University of Sergipe.

Results - Of the 374 patients, 18.78% were alloimmunized, with 16 alloantibodies found, being the most frequent: NIs, E, Jka, Fya, C and Kell. Alloimmunization was associated with a higher mean age ($p = 0.03$) and neonatal screening was protective for alloimmunization ($p = 0.028$). The presence of autoantibodies ($p = 0.000006$) and mean MCV were higher in alloimmunized patients ($p = 0.026$). The number of hospitalizations per year was higher in alloimmunized patients ($p = 0.029$) and the number of transfusions was determinant in the presence or absence of alloimmunization ($p = 0.0000$).

Conclusion - Alloimmunization was directly related to positive direct Coombs, higher mean hospitalizations per year, higher number of transfusions and higher mean value of MCV. Neonatal screening was protective for alloimmunization.

Keywords: Sickle cell disease; alloimmunization; clinical evolution.

3. Introdução

A anemia falciforme (AF) é a doença hereditária monogênica mais frequente no Brasil. Caracteriza-se por anemia hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos que geram lesões em múltiplos sistemas e órgãos^{1; 2}. Estima-se que hajam entre 25.000 e 50.000 portadores dessa afecção no Brasil, com cerca de 3.500 novos casos diagnosticados a cada ano². Devido ao grande número de pacientes falcêmicos e à gravidade das complicações agudas e crônicas que essa doença pode causar^{3; 4; 5; 6}, levando a morbimortalidade significativa⁷, a anemia falciforme constitui-se um problema de saúde pública, sendo necessária a implantação de programas de triagem neonatal para o diagnóstico precoce⁸ e disponibilizando acesso ao tratamento de maneira eficaz² conduzido por uma equipe multidisciplinar, visando reduzir os eventos agudos e as complicações crônicas⁶.

Mesmo com os avanços e resultados positivos na redução das hemotransfusões, complicações e mortalidade com a instituição da terapêutica com a hidroxiureia^{9; 10; 11}, as transfusões de hemácias continuam tendo um papel importante no tratamento da anemia falciforme, mais pronunciadamente durante as crises agudas de vaso-oclusão (p. ex. acidentes vasculares encefálicos, síndrome torácica aguda e sequestro esplênico) e como prevenção de acidentes vasculares encefálicos^{12; 13}. Cerca de 90% dos pacientes adultos com anemia falciforme já foram submetidos a transfusão sanguínea em algum momento da sua vida¹³. Devido às altas taxas de transfusão e à frequência aumentada das mesmas em comparação com a população em geral, esses pacientes estão mais sujeitos a desenvolverem complicações decorrentes das hemotransfusões¹³.

A aloimunização é uma complicação frequente nos pacientes submetidos a transfusões de hemácias que pode levar a sérias complicações hematológicas, sendo a principal delas a reação transfusional hemolítica tardia, responsável por queda pronunciada nos níveis de hemoglobina após hemotransfusão¹⁴. É desencadeada pela exposição do sistema imune a antígenos eritrocitários durante a transfusão de hemácias ou a gestação¹⁵. A presença de anticorpos contra antígenos eritrocitários está relacionada com aumento da prevalência de dor crônica ($p=0,013$) e redução da sobrevida em comparação com pacientes não aloimunizados ($p=0,01$)¹⁶. Além disso, a aloimunização eritrocitária limita a disponibilidade de concentrados de hemácias disponíveis para futuras hemotransfusões, devido à dificuldade em se encontrar sangue compatível^{15; 16; 17}. O

presente artigo objetiva analisar a influência da aloimunização eritrocitária na evolução clínica e laboratorial de pacientes com doença falciforme acompanhados em um ambulatório de hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

4. Método

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

Foi feita revisão dos prontuários dos pacientes para obter dados referentes ao teste do pezinho, idade, sexo, uso de hidroxiureia, variáveis laboratoriais e quantidade de internações por ano.

Foram utilizados dados do hemocentro de Sergipe (HEMOSE) referentes à quantidade de transfusões de hemácias por paciente. O banco de dados do HEMOSE 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. Foram realizados tipagem sanguínea, pesquisa de anticorpos por meio do teste de Coombs direto e indireto além de 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 foram expressas através de medidas de tendência central: média ou mediana e valores mínimos e máximos, e as comparações entre grupos foram feitas por meio de um teste de médias (teste “t” independente). 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 foi de 5%.

5. Resultados

Inicialmente, 420 pacientes compunham a coorte porém, 46 foram excluídos devido à impossibilidade de acesso aos prontuários dos mesmos, totalizando uma amostra de 374 pacientes. A frequência de pacientes do sexo masculino foi de 53,58% (200). A média de idade encontrada na população estudada foi de 13,4 anos. Desses, 102 pacientes (27,27%) foram diagnosticados pela triagem neonatal. Os pacientes submetidos a hemotransfusões totalizaram 221 (59,1%) e foram encontrados 40 pacientes aloimunizados (18,78%), como mostra a tabela 1. Houveram 55 ocorrências de anticorpos antieritrocitários, sendo encontrados 14 diferentes tipos de anticorpos, sendo mais frequentes os anticorpos NI (não identificados), seguidos pelo E, Jka, Fya, C e Kell, conforme a figura 1.

Em relação aos diagnósticos encontrados, houve um predomínio da anemia falciforme (SS) com 309 pacientes, correspondendo a 82,62%; seguida pela hemoglobinopatia SC com 55 pacientes (14,71%); 9 pacientes (2,41%) tiveram o diagnóstico de S β talassemia e 1 paciente (0,27%) foi diagnosticado com hemoglobinopatia SD.

A aloimunização esteve relacionada com maior média de idade ($p=0,03$) e a triagem neonatal mostrou-se protetora para a aloimunização ($p=0,028$). A presença de autoanticorpos foi maior nos pacientes aloimunizados em comparação com os pacientes não aloimunizados ($p=0,000006$). A aloimunização não apresentou relação estatisticamente significativa com o uso de hidroxiureia e o sexo, conforme a tabela 2.

Somente o VCM (volume corpuscular médio) guardou relação direta com a aloimunização ($p=0,026$) dentre os exames laboratoriais avaliados, sendo que os pacientes aloimunizados apresentaram um valor maior de VCM quando comparados com os pacientes não aloimunizados. Os demais exames não apresentaram significância estatística em sua relação com a aloimunização eritrocitária (tabela 3).

O número de internações por ano foi influenciado pela presença de aloimunização, com maior número de internações nos pacientes aloimunizados ($p=0,029$), assim como também o número de transfusões foi determinante na presença ou não da aloimunização eritrocitária, apresentando os pacientes aloimunizados uma média de 16,16 transfusões enquanto os pacientes não aloimunizados tiveram em média 7,06 transfusões ($p=0,0000$).

6. Discussão

A aloimunização é a complicação mais frequente das transfusões de hemácias na doença falciforme e responsável por reações hemolíticas agudas e tardias, sendo a mais temida delas a reação transfusional hemolítica tardia, que determina hiper-hemólise e queda brusca na dosagem de hemoglobina¹⁴. Além disso, a presença de aloanticorpos está associada à produção de autoanticorpos^{16; 18}, maior prevalência de dor crônica e redução na sobrevida^{16; 19}.

A frequência de pacientes aloimunizados encontrada nesse estudo foi compatível com a encontrada em outros estudos, cujas frequências variaram entre 7-52%^{15; 16; 17; 18; 20; 21; 22; 23; 24}. A maior parte dos pacientes não teve o aloanticorpo identificado. O aloanticorpo mais frequente no nosso estudo foi o anti-E em concordância com os estudos de Nickel¹⁸ e Zanette²⁰, discordando de outros estudos publicados que apresentaram anti-Kell¹⁵, e anti-M²³. A impossibilidade de se identificar esses aloanticorpos provavelmente se deve às limitações inerentes ao método de pesquisa de anticorpos utilizado. Não foram realizados métodos adicionais tais como aloadsorção e autoadsorção.

Em relação à associação entre idade e aloimunização, essa coorte encontrou relação direta entre maior média de idade e maior frequência de aloanticorpos ($p=0,03$), assim como Nickel *et al.*¹⁸ (2015) percebeu associação semelhante, com média de 13 anos para os aloimunizados e 10,7 anos para os não aloimunizados ($p=0,01$). A presença de aloanticorpos não esteve associada ao sexo em nosso estudo ($p=0,41$) em concordância com outros estudos que não encontraram significância estatística nessa relação^{16; 18; 24}, enquanto outros autores apresentaram relação entre o sexo feminino e a aloimunização, sendo que no estudo de Zanette *et al.*²⁰ (2010) foi encontrada relevância estatística ($p=0,033$)²⁵.

A triagem neonatal mostrou-se protetora para aloimunização ($p=0,028$), provavelmente por terem sido submetidos à imunofenotipagem eritrocitária antes da primeira transfusão, por terem recebido o diagnóstico precoce e serem pacientes mais jovens. 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.*¹⁶ e Nickel *et al.*¹⁸, ambos encontrando valor de p significativo ($p=0,0001$).

A média de internações por ano foi maior nos pacientes aloimunizados ($p=0,029$). Telen *et al.*¹⁶ apresentaram valores maiores de internação no grupo dos pacientes aloimunizados, porém sem representatividade estatística ($p=0,539$).

As repetidas hemotransfusões representam múltiplas exposições a diferentes antígenos eritrocitários e, por si só, tem a capacidade de aumentar o risco de aloimunização. Isso ficou bem evidente no nosso estudo, sendo percebida uma média de 16,16 transfusões entre os aloimunizados e 7,06 entre os não aloimunizados ($p=0,0000$). Alguns estudos apresentaram resultados semelhante, porém sem relevância estatística^{20; 23}, enquanto Telen *et al.*¹⁶ encontraram dados significantes estatisticamente ($p=0,017$). Pinto *et al.*²² encontraram relação entre aloimunização e número de transfusões maior que dez e Allali *et al.*²³ notaram associação entre alto número de hemotransfusões e aloimunização. Na contramão desses achados, McNerney *et al.*²⁶ apresenta o caso de um garoto de três anos de idade que desenvolveu auto e aloanticorpos após a primeira transfusão de única unidade de concentrado de hemácias e Sakhalkar *et al.*²⁷ encontraram aloanticorpos em 21 pacientes após a primeira hemotransfusão.

No presente estudo, somente 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 ($p=0,026$), não tendo os demais exames laboratoriais apresentado relevância estatística; enquanto Telen *et al.*¹⁶ encontraram dosagem de hemoglobina menor nos aloimunizados ($p=0,04$) e ferritina maior nesse público ($p=0,042$). Zanette *et al.*²⁰ também notaram média de valor de hemoglobina e desidrogenase láctica (LDH) menor em pacientes aloimunizados, porém sem significância estatística.

Devido às complicações inerentes à aloimunização eritrocitária que levam a reações transfusionais e à consequente dificuldade de se conseguir concentrados de hemácias para pronta transfusão quando necessário, é essencial que sejam tomadas medidas para prevenir a aloimunização naqueles pacientes que ainda não apresentam anticorpos irregulares e, para os aloimunizados, para se certificar de que não sejam administrados concentrados de hemácias com fenotipagem incompatível com o perfil de antígenos eritrocitários desses pacientes^{14; 28; 29; 30}.

A imunofenotipagem estendida dos doadores associada à triagem dos pacientes com doença falciforme, para detectar os aloimunizados e não aloimunizados, pode ser utilizada como método de prevenção da aloimunização, para os pacientes com pesquisa

de anticorpos irregulares (PAI) negativas, e das reações transfusionais para os pacientes com PAI positiva³⁰. Noizat-Pirenne^{28; 29} sugere que se estimule a doação entre pessoas da mesma etnia objetivando encontrar um perfil antigênico mais próximo entre eles, o que não parece viável em um país miscigenado como o Brasil. Sugere também que se faça uma nova pesquisa de aloanticorpos após cada nova hemotransfusão, com um intervalo de 2-4 semanas entre a transfusão e a detecção dos aloanticorpos.

Fasano *et al.*³¹ comprovaram que a presença de qualquer estado pró-inflamatório no momento da hemotransfusão está associado a aumento do risco de aloimunização, devido às altas taxas de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α durante os eventos de agudização. Conhecendo-se a fisiopatologia, surge como uma possibilidade futura de profilaxia à aloimunização e autoimunização o uso de imunomoduladores como o rituximabe e medicamentos bloqueadores de TNF- α ¹⁴. Noizat-Pirenne³², em um estudo observacional, notou que o uso do rituximabe em pacientes aloimunizados ou com história de reação transfusional hemolítica tardia reduz o risco de produção de novos aloanticorpos e autoanticorpos.

7. Conclusão

A frequência de pacientes aloimunizados no estudo é de 18,78%. Foram encontrados 14 aloanticorpos, sendo que os mais frequentes não foram identificados, seguidos pelo E, Jka, Fya, C e Kell.

Houve associação entre maior idade, maior número de transfusões e maior número de internações com a aloimunização, e menor taxa de aloimunização entre os pacientes diagnosticados pela triagem neonatal.

A aloimunização teve relação direta com a presença de autoanticorpos e valores maiores de VCM.

Referências Bibliográficas

- 1 ZAGO, M. A. Considerações gerais. In: ANVISA (Ed.). **Manual de 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 NOVELLI, E. M.; GLADWIN, M. T. Crises in Sickle Cell Disease. **Chest**, v. 149, n. 4, p. 1082-1093, 2016. ISSN 0012-3692.
- 4 VERDUZCO, L. A.; NATHAN, D. G. Sickle cell disease and stroke. **Blood**, v. 114, n. 25, p. 5117-25, Dec 10 2009. ISSN 0006-4971.
- 5 ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007. ISSN 1516-8484/1806-0870.
- 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 ARDUINI, G. A. O.; RODRIGUES, L. P.; MARQUI, A. B. T. D. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 39, n. 1, p. 52-56, 2017/03 2017. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842017000100052 >.
- 8 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.
- 9 CHARACHE, S. et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 20, p. 1317-1322, 1995. Disponível em: <
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199505183322001> >.
- 10 STEINBERG, M. H. et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. **Am J Hematol**, v. 85, n. 6, p. 403-8, Jun 2010. ISSN 0361-8609.
- 11 VOSKARIDOU, E. et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of

- a 17-year, single-center trial (LaSHS). **Blood**, v. 115, n. 12, p. 2354, 2010. Disponível em: < <http://www.bloodjournal.org/content/115/12/2354.abstract> >.
- 12 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. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858816000125> >.
- 13 WARE, R. E. et al. Sickle cell disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 311-323, 2017/07/15/ 2017. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617301939> >.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 TELEN, M. et al. Alloimmunization in sickle cell disease: changing antibody specificities and association with chronic pain and decreased survival. **Transfusion**, v. 55, n. 6, p. 1378-1387, 2015. ISSN 0041-1132.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782014002183> >.
- 22 PINTO, P. C. A.; 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. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423011704092> >.

- 23 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 NOIZAT-PIRENNE, F. Relevance of blood groups in transfusion of sickle cell disease patients. **Comptes rendus - Biologies**, 2012. ISSN 1631-0691.
- 29 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.
- 30 VICHINSKY, E. P. The prevention and management of alloimmunization in sickle cell disease: The benefit of extended phenotypic matching of red blood cells. **Immunoematology**, v. 28, n. 1, p. 20-23, 2012. ISSN 0894203X.
- 31 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.
- 32 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.

V- ANEXOS

Tabela 1: Perfil dos pacientes portadores de doença falciforme.

	Frequência (n)	%
Sexo (M)	200	53,48
Triagem neonatal (sim)	102	27,27
Transfundidos (sim)	221	59,1
Aloimunizados (sim)	40	18,78
Hidroxiureia (sim)	118	31,55

Tabela 2: Comparação entre as variáveis epidemiológicas e clínicas e aloimunização.

	Aloimunização (sim)	Aloimunização (não)	p
Idade (anos)			
Média	17,4	14,3	
Mediana	16	13	0,03*
Intervalo	4-36	1-37	
Hidroxiureia			
Sim	22 (24,18%)	69 (75,82%)	0,059
Não	18 (14,75%)	104 (85,25%)	
Sexo			
Masculino	22 (19,82%)	89 (80,18%)	0,41
Feminino	18 (17,65%)	84 (82,35%)	
Triagem neonatal			
Sim	2 (6,06%)	31 (93,94%)	0,028*
Não	38 (21,11%)	142 (78,89%)	
Coombs direto			
Sim	11 (68,75%)	5 (31,25%)	0,000006*
Não	29 (14,72%)	168 (85,28%)	

Tabela 3: Relação entre aloimunização e média das variáveis clínicas e laboratoriais na doença falciforme.

	Aloimunização (sim)	Aloimunização (não)	<i>p</i>
	Média	Média	
Hemoglobina	8,31	8,26	0,8
VCM	95,1	92	0,026*
Leucócitos	850	1046	0,29
Monócitos	11889	12427	0,57
Reticulócitos	7,7%	7,97%	0,51
LDH	936	859	0,23
BI	2,7	2,5	0,8
Ferritina	1007	753	0,1
Internação/ano	0,93	0,70	0,029*
Nº de transfusões	16,16	7,6	0,0000*

VCM: volume corpuscular médio; LDH: desidrogenase láctica; BI: bilirrubina indireta.

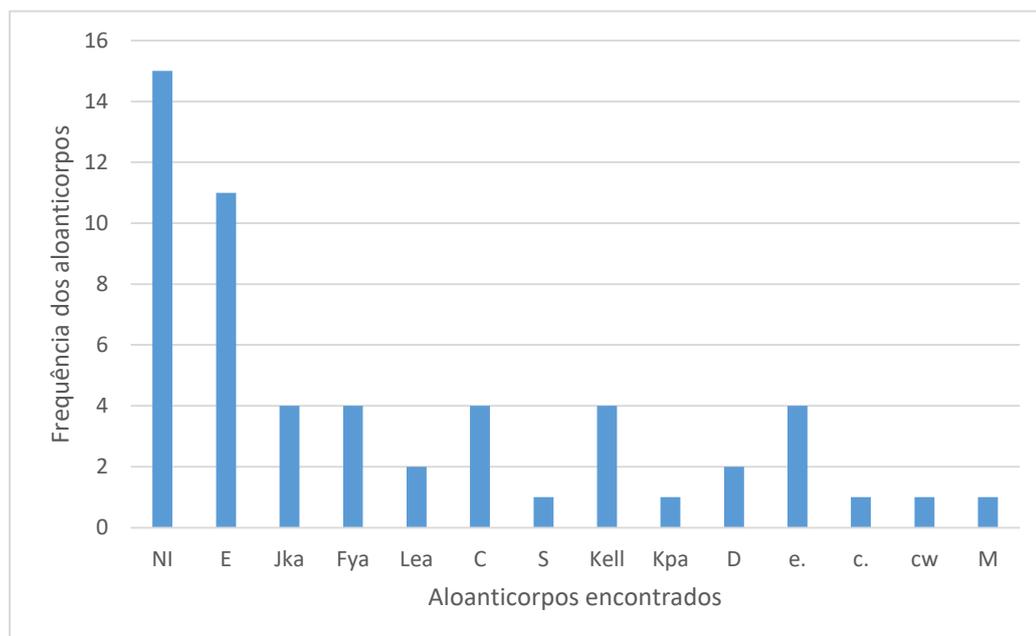


Figura 1: Distribuição dos anticorpos antieritrocitários