



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE-UFS**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS**  
**APLICADAS À SAÚDE**

**DENIS JACINTO DE ARAÚJO**

**ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA DOENÇA**  
**FALCIFORME: UM DESAFIO TRANSFUSIONAL NO**  
**NORDESTE DO BRASIL**

**LAGARTO-SE**

**2026**

**DENIS JACINTO DE ARAÚJO**

**ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA DOENÇA**

**2026**

**FALCIFORME: UM DESAFIO TRANSFUSIONAL NO NORDESTE DO BRASIL**

**DENIS JACINTO DE ARAÚJO**

**ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA DOENÇA  
FALCIFORME: UM DESAFIO TRANSFUSIONAL NO  
NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscila Lima dos Santos

**LAGARTO-SE**

**2026**

# DENIS JACINTO DE ARAÚJO

## FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CAMPUS DE LAGARTO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Araújo, Denis Jacinto de  
A663a Aloimunização eritrocitária na doença falciforme: um desafio  
transfusional no nordeste do Brasil / Denis Jacinto de Araújo ; orientadora  
Priscila Lima dos Santos. – Lagarto, SE, 2026.  
88f.il.

Dissertação (mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) –Universidade  
Federal de Sergipe, 2026.

1.Doença Falciforme. 2.Transusão de Hemácias.3.  
Aloanticorpos. 4. Fenotipagem eritrocitária. 5. Imunogenicidade I.  
Santos, Priscila Lima dos, orient. II.Título.

CDU616.155.191

**DENIS JACINTO DE ARAÚJO**

**ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA NA DOENÇA  
FALCIFORME: UM DESAFIO TRANSFUSIONAL NO  
NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Aprovada em: 23/02/2026



Documento assinado digitalmente  
**PRISCILA LIMA DOS SANTOS ALMEIDA**  
Data: 09/03/2026 14:34:43-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscila Lima dos Santos**



Documento assinado digitalmente  
**KELLY DA SILVA**  
Data: 09/03/2026 13:22:12-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**1º Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Kelly Silva**



Documento assinado digitalmente  
**SIDNEI DE OLIVEIRA SOUZA**  
Data: 09/03/2026 12:44:48-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**2º Examinador: Prof. Dr. Sidneide Oliveira Souza**

**PARECER**

-----

-----

-----

-----

-----

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à minha família, alicerce inabalável da minha existência, fonte inesgotável de amor, coragem e esperança. À esposa e os meus três filhos que renovavam minhas energias e nos dias mais exaustivos fortaleciam minha alma nos momentos de incerteza. Foram eles a razão do meu entusiasmo, do meu propósito e a base sólida sobre a qual construo minha autoestima, minha força e minha determinação. Cada sorriso, cada abraço e cada palavra de carinho deles foram bálsamos restauradores que transformaram cansaço em perseverança e desafios em superação.

Não esquecerei o amor dos meus pais, exemplo de dignidade, honra e trabalho incansável, que plantaram em mim os valores que sustentam minha trajetória acadêmica e profissional. Aos meus saudosos avós, cuja memória permanece viva como inspiração silenciosa, grandiosa e com minha fé inabalável. Esta conquista carrega as marcas do amor, das renúncias e das orações de vocês.

Esta dissertação não nasceu do desejo de um simples título, pois a valorização para mim não está em uma titulação como símbolo de superioridade, mas do amor profundo pela ciência, pela imunohematologia e pelo compromisso ético com a saúde e com a vida. Foi construída com dedicação obstinada, disciplina rigorosa e paixão genuína pelo conhecimento. Cada página reflete não apenas estudo e pesquisa, mas também maturidade profissional, experiência acumulada e um

compromisso autêntico com a excelência. O caminho foi longo, permeado por desafios impostos pela vida, por noites silenciosas de esforço e por batalhas travadas com coragem e persistência. Contudo, cada dificuldade foi alimentada para o crescimento, cada obstáculo transformou-se em aprendizado e cada queda fortaleceu minha convicção de que a vitória pertence aos que resistem.

À professora que me orientou, apoiou e me inspirou minha profunda gratidão. Aos outros professores e colegas que contribuíram com críticas construtivas, minha admiração, pois foram essenciais para o aprimoramento deste trabalho e para a lapidação do meu olhar científico. Foram vocês que ajudaram a transformar inquietações em perguntas, perguntas em hipóteses e hipóteses em conhecimento sólido.

Assim, compreendi ao longo desta jornada que a pós-graduação nos transforma pelo olhar que desenvolvemos: mais crítico, mais analítico, mais responsável. Ela nos ensina a questionar, a fundamentar, a comparar com rigor metodológico e a formular ideias com consciência científica, mas na capacidade de servir com mais competência, humildade e compromisso social. Que este trabalho represente não apenas uma conquista acadêmica, mas um testemunho de luta, resiliência e vitória que foi construído com amor e guiado pelo propósito de contribuir, de forma ética e transformadora para a imunohematologia e medicina transfusional.

## RESUMO

**Título:** Aloimunização eritrocitária na doença falciforme: um desafio transfusional no Nordeste do Brasil

**Araujo, DJ. Lagarto-SE, 2026.**

**Introdução:** A aloimunização eritrocitária configura-se como complicação imunológica frequente da terapia transfusional em indivíduos com doença falciforme (DF), sendo determinadas por disparidades antigênicas entre doadores e receptores, variantes alélicas *RH* e de outros sistemas, inflamação crônica da DF e polimorfismos dos antígenos leucocitários humanos (HLA). **Objetivo:** Analisar o perfil fenotípico eritrocitário e a ocorrência de aloanticorpos em pacientes com DF, correlacionando-os à exposição transfusional e à imunogenicidade dos principais antígenos eritrocitários. **Metodologia:** Estudo observacional, exploratório, analítico e transversal (2010–2024) de pacientes adultos com DF ( $n = 267$ ) aloimunizados e não aloimunizados (PAI+ e PAI-) e do perfil antigênico de doadores ( $n = 1.145$ ) no Estado de Sergipe, Brasil. Variáveis analisadas: idade, sexo, número de transfusões, fenótipos do sistema ABO, RH, KEL, MNS, FY, JK, P1PK, LE, LU e especificidade de aloanticorpos. A análise étnico-fenotípica através da exposição antigênica e dos riscos de aloimunizações foram estimados por comparação entre os fenótipos dos receptores e as frequências antigênicas dos doadores. Os dados foram estruturados em planilhas, importados para o software R (v.4.5.0) com *readxl* e analisados com os pacotes *table1*, *ggplot2*, *dplyr* e *igraph*. A coocorrência de aloanticorpos foi representada em redes modulares. **Resultados:** Aloimunização foi identificada em 24,81% dos pacientes sendo anti-RH3 e anti-KEL1, os aloanticorpos prevalentes. A análise de coocorrência indicou associações entre anti-KEL1, anti-RH3 e anti-MNS3. O grupo PAI+ recebeu, em média, 13 transfusões contra 5 no grupo PAI- ( $p < 0,001$ ). Fenótipos RH como R1/R0, R0/r' e R0/R0, comuns em afrodescendentes, mostraram maior associação à aloimunização. Antígenos JK1, RH2, MNS3, FY1 e RH3 apresentaram alta imunogenicidade. **Discussão:** A aloimunização na DF está fortemente associada à exposição recorrente a antígenos eritrocitários incompatíveis, evidenciada pela maior frequência de aloanticorpos em pacientes politransfundidos. A maior prevalência de aloanticorpos anti-RH3, anti-KEL1 e anti-MNS3, reforça a relevância dos sistemas RH, KEL e MNS. A predominância de fenótipos R1/R0, R0/r' e R0/R0 entre os pacientes aloimunizados destaca o papel da ascendência africana de sua diversidade antigênica e genética em relação aos doadores. Tais incompatibilidades elevam o risco imunológico e ressaltam a necessidade de estratégias transfusionais e de políticas públicas que priorizem a interoperabilidade com ajustes para a gestão de dados digitais voltadas à integração de informações e de estudos transfusionais entre a hemorrede e de outras instituições de saúde, além da implementação de técnicas moleculares e de bancos de doadores étnico-fenotípicos para minimizar a exposição transfusional. **Conclusão:** A elevada frequência de aloimunização e de coocorrência de aloanticorpos observados reflete da elevada exposição transfusional e incompatibilidades fenotípicas entre os doadores de sangue e pacientes com DF, confirmando que a intensidade transfusional é um importante fator de risco ( $p < 0,001$ ). Ao estimar o potencial imunogênico, onde JK1 > RH2 > MNS3 > FY1 > RH3, emerge a necessidade de estratégias para captação de fenótipos semelhantes e compatíveis como de doadores negros (pretos e pardos).

**Descritores:** doença falciforme, transfusão de hemácias, aloanticorpos, fenotipagem eritrocitária, imunogenicidade.

## ABSTRACT

**Title:** Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: a transfusion challenge in Northeastern Brazil

**Araujo, DJ. Lagarto-SE, 2026.**

**Introduction:** Red cell alloimmunization is a frequent immunological complication of transfusion therapy in individuals with sickle cell disease (SCD), determined by antigenic disparities between donors and recipients, allelic heterogeneity of the RH system, chronic inflammation in SCD and polymorphism of human leukocyte antigens (HLA). **Objective:** To analyze the erythrocyte phenotypic profile and occurrence of alloantibodies in SCD patients, correlating these with transfusional exposure and the immunogenicity of the main erythrocyte antigens. **Methods:** Observational, exploratory, analytical and cross-sectional study (2010-2024) of adult SCD patients ( $n = 267$ ), both alloimmunized and non-alloimmunized (ABS+ and ABS-), and the antigenic profile of blood donors ( $n = 1.145$ ) in the State of Sergipe, Brazil. Variables analyzed included age, sex, number of transfusions, ABO, RH, KEL, MNS, FY, JK, P1PK, LE, LU phenotypes, and alloantibody specificities. Ethno-phenotypic analysis through antigenic exposure and alloimmunization risks was estimated by comparing recipient phenotypes with donor antigenic frequencies. Data were structured in spreadsheets, imported to R software (v.4.5.0) with readxl, and analyzed using table1, ggplot2, dplyr, and igraph packages. Alloantibody co-occurrence was represented in modular networks. **Results:** Alloimmunization was identified in 24.81% of patients, with anti-RH3 and anti-KEL1 being the most prevalent alloantibodies. Co-occurrence analysis indicated associations between anti-KEL1, anti-RH3, and anti-MNS3. The ABS+ group received, on average, 13 transfusions versus 5 in the ABS- group ( $p < 0.001$ ). RH phenotypes such as  $R_1/R_o$ ,  $R_o/r'$ , and  $R_o/R_o$ , common amongst individuals of African ancestry, showed a greater association with alloimmunization. JK1, RH2, MNS3, FY1, and RH3 antigens showed high immunogenicity. **Discussion:** Alloimmunization in sickle cell disease (SCD) is strongly associated with recurrent exposure to incompatible erythrocyte antigens, evidenced by the higher frequency of alloantibodies in multiply transfused patients. The higher prevalence of anti-RH3, anti-KEL1, and anti-MNS3 alloantibodies reinforces the relevance of the RH, KEL, and MNS systems. The predominance of  $R_1/R_o$ ,  $R_o/r'$  and  $R_o/R_o$  phenotypes among alloimmunized patients highlights the role of African ancestry and their antigenic and genetic diversity in relation to donors. Such incompatibilities increase immunological risk and emphasize the need for transfusional strategies and public policies that prioritize the interoperability with adjustments for digital data management aimed at integrating information and transfusion studies between the blood network and other health institutions, as well as the implementation of molecular techniques and ethnic-phenotypic donor banks to minimize transfusion exposure. **Conclusion:** The high frequency and co-occurrence of alloantibodies observed reflect the high exposure and phenotypic incompatibilities between blood donors and patients with sickle cell disease, confirming that intensity of transfusion is an important risk factor ( $p < 0.001$ ). When estimating the immunogenic potential, where  $JK1 > RH2 > MNS3 > FY1 > RH3$ , the need arises for strategies with similar and compatible phenotypes, such as those from black donors (both black and brown). **Keywords:** sickle cell disease, red blood cell transfusion, alloantibodies, erythrocyte phenotyping, immunogenic risk.

# SUMÁRIO

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>                                                                                     | <b>1</b>  |
| <b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>                                                                          | <b>3</b>  |
| Sistemas de grupos sanguíneos e aloanticorpos                                                            | 10        |
| Sistema RH                                                                                               | 13        |
| Imunogenicidade antigênica e mecanismos imunológicos na DF                                               | 15        |
| Formação, identificação e evanescência de aloanticorpos eritrocitários: aspectos críticos transfusionais | 17        |
| Evidências da genotipagem e compatibilidade estendida                                                    | 18        |
| Importância da relação entre a análise étnico-fenotípico e do potencial imunogênico                      | 20        |
| <b>3. OBJETIVOS</b>                                                                                      | <b>21</b> |
| Objetivo geral                                                                                           | 21        |
| Objetivos específicos                                                                                    | 21        |
| <b>4. METODOLOGIA</b>                                                                                    | <b>23</b> |
| Análise étnico-fenotípico através da exposição antigênica                                                | 25        |
| Análise de risco de aloimunização e estratégia de compatibilidade                                        | 25        |
| Análise estatística e aspectos éticos                                                                    | 26        |
| <b>5. RESULTADOS</b>                                                                                     | <b>27</b> |
| Aloanticorpos e análise de coocorrências do grupo PAI (1)                                                | 28        |
| Distribuição por faixa etária, sexo e número transfusional                                               | 31        |
| Análise demográfica: faixa etária e número de transfusão                                                 | 31        |
| Análise do número de transfusões entre o grupo aloimunizados e não aloimunizados                         | 32        |
| Perfis fenotípicos dos principais sistemas de grupos sanguíneos na doença falciforme                     | 33        |
| Sistema ABO e RH (1,2, 3,4, 5)                                                                           | 33        |
| Sistema KEL (KEL1, KEL2, KEL3, KEL4)                                                                     | 34        |
| Sistema FY (FY1, FY2)                                                                                    | 35        |
| Sistema MNS (MNS1, MNS2, MNS3, MNS4)                                                                     | 36        |
| Sistema LE (LE1, LE2)                                                                                    | 37        |
| Sistema P1PK (P1)                                                                                        | 38        |
| Sistema LU (LU1, LU2)                                                                                    | 39        |
| Sistema JK (JK1, JK2)                                                                                    | 40        |
| Análise étnico-fenotípico através da exposição antigênica                                                | 40        |
| Análise de riscos de aloimunizações dos antígenos eritrocitários                                         | 45        |
| Antígeno com alto potencial imunogênico                                                                  | 45        |
| Antígeno com moderado potencial imunogênico                                                              | 45        |
| Antígeno com baixo potencial imunogênico                                                                 | 45        |
| <b>6. DISCUSSÃO</b>                                                                                      | <b>46</b> |
| <b>7. CONCLUSÕES</b>                                                                                     | <b>51</b> |
| <b>8. PRODUÇÃO ACADÊMICA</b>                                                                             | <b>52</b> |
| <b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                                                                     | <b>53</b> |

|                                                                                                                                                                                            |                     |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|
| <b>10. APÊNDICE A.....</b>                                                                                                                                                                 | <b>SUMÁRIO.....</b> | <b>62</b> |
| Tabela1. Estratégias aplicadas contra aloimunização entre EUA e Brasil .....                                                                                                               |                     | 62        |
| Tabela 2. Fenótipos do sistema RH (1, 2, 3, 4, 5) no grupo PAI+ através de haplótipos de Wiener e Fisher-Race .....                                                                        |                     | 64        |
| Tabela 3. Frequência dos fenótipos do sistema MNS, FY, KEL, JK, P1PK e LE no grupo PAI(0) não aloimunizado e PAI(1) aloimunizado .....                                                     |                     | 65        |
| Tabela 4. Cálculo estimado da probabilidade de exposição antigênica (PEA) por transfusão de pacientes falcêmicos no HEMOSE .....                                                           |                     | 66        |
| Tabela 5. Ranking de imunogenicidade e dos valores de imunogenicidade relativa dos antígenos eritrocitários obtidos a partir do modelo de estimativa publicado por StackeTormey(2016)..... |                     | 67        |
| Tabela 6. Cálculo estimado do risco imunogênico efetivo (RIE) dos pacientes falcêmicos no HEMOSE.....                                                                                      |                     | 68        |
| <b>11 APÊNDICE B .....</b>                                                                                                                                                                 |                     | <b>69</b> |
| Protocolo de Estudos Imunohematológicos de Pacientes Falcêmicos .....                                                                                                                      |                     | 69        |
| <b>12 APÊNDICE C.....</b>                                                                                                                                                                  |                     | <b>71</b> |
| Campanha de captação e seleção de doadores negros: sangue negro salva mais vidas! .....                                                                                                    |                     | 71        |
| <b>13 APÊNDICE D.....</b>                                                                                                                                                                  |                     | <b>72</b> |
| Parecer consubstanciado do CEP.....                                                                                                                                                        |                     | 72        |
| <b>13 APÊNDICE E.....</b>                                                                                                                                                                  |                     | <b>73</b> |
| Tabela de sistemas de grupos sanguíneos em conformidade com ISBT .....                                                                                                                     |                     | 73        |

## 1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) constitui a hemoglobinopatia hereditária mais prevalente no Brasil e no mundo, resultante de uma mutação pontual no gene da  $\beta$ -globina que leva à produção da hemoglobina S (HbS) (ZAGO et al., 2025). Essa alteração molecular confere à HbS a capacidade de polimerizar-se em condições de hipóxia, promovendo deformação eritrocitária, rigidez celular e perda da deformabilidade, culminando no fenômeno da falcização (ALAGBE et al., 2022). Do ponto de vista genético, a DF pode manifestar-se sob a forma de anemia falciforme (HbSS) ou em síndromes falciformes combinadas a outras variantes, como HbC, HbD, HbE ou  $\beta$ -talassemia, o que explica a heterogeneidade clínica da doença (BARROS et al., 2023).

A fisiopatologia da DF ultrapassa a simples alteração estrutural da hemoglobina, sendo caracterizada por um estado inflamatório crônico sistêmico. A interação entre eritrócitos falcizados, endotélio vascular, leucócitos e plaquetas desencadeia ativação imune, estresse oxidativo e lesão endotelial, favorecendo episódios recorrentes de vaso-oclusão e hipóxia tecidual (KATO et al., 2018; ALAGBE et al., 2022). Como consequência, os pacientes apresentam manifestações clínicas progressivas e multisistêmicas, incluindo crises dolorosas, anemia hemolítica crônica, infecções recorrentes, acidente vascular encefálico, síndrome torácica aguda, necrose óssea, disfunção renal, priapismo, lesões cutâneas, além da sobrecarga de ferro decorrente de transfusões repetidas (ARDUINI et al., 2017).

No Brasil, a DF assume importância epidemiológica expressiva. Estima-se que cerca de 5% da população seja portadora do gene da HbS, com maior prevalência entre afrodescendentes, e aproximadamente 3.500 novos casos são diagnosticados anualmente (BARROS et al., 2023). Apesar dos avanços proporcionados pela triagem neonatal e pelas diretrizes terapêuticas, a doença ainda apresenta elevada morbidade e mortalidade, especialmente na infância (SANTO, 2022). O Ministério da Saúde, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), recomenda abordagem integral baseada em hidroxiureia, quelantes de ferro, transfusões e, em casos selecionados, transplante de células-tronco e terapias gênicas (Ministério da Saúde, 2025).

A transfusão de concentrado de hemácias permanece como pilar terapêutico na DF, sendo indicado tanto em situações agudas dos sintomas clínicos quanto em regimes crônicos para prevenção de complicações graves. Seu benefício está na redução da proporção de HbS circulante, melhora da oxigenação e diminuição da frequência de crises vaso-oclusivas (YAZDANBAKHSHEtal.,2012;BARROSetal.,2023).Entretanto,atravésdecontínuas

transfusões, politransfusões, expõe o paciente a riscos cumulativos, incluindo sobrecarga de ferro e principalmente, a aloimunização eritrocitária. Esse fenômeno representa um dos maiores entraves à segurança transfusional na DF, pois compromete a eficácia das transfusões futuras e eleva a probabilidade de reações hemolíticas tardias (CHOU et al., 2013; LINDER, CHOU, 2021). A aloimunização eritrocitária consiste na produção de aloanticorpos contra antígenos presentes nas hemácias transfundidas e ausentes no receptor. Na DF, esse processo é intensificado pelo estado inflamatório crônico, que favorece a ativação de células apresentadoras de antígeno e linfócitos B, ampliando a resposta imunológica contra os antígenos eritrocitários alogênicos (YAZDANBAKHSI et al., 2012; LINDER; CHOU, 2021).

Em populações miscigenadas, como a brasileira, o risco de incompatibilidade fenotípica eritrocitária é ampliado pela discrepância antigênica entre doadores eurodescendentes e receptores afrodescendentes, cuja diversidade genética nos sistemas eritrocitários é maior. Essa assimetria aumenta a chance de exposição a antígenos ausentes no receptor, favorecendo a formação de aloanticorpos clinicamente significativos (BARROS et al., 2023; LINDER; CHOU, 2021).

Para compatibilidade transfusional na DF, utiliza-se a fenotipagem eritrocitária estendida, especialmente do sistema RH (1, 2, 3, 4, 5), KEL (1,2), FY (1, 2), JK (1, 2), MNS (1, 2, 3, 4) que permite identificar esses antígenos nos doadores e receptores, possibilitando uma seleção mais precisa de hemocomponente (LEAL et al., 2023; BRAND, 2021). No entanto, variantes alélicas RH e de outros sistemas, são frequentes em indivíduos de ancestralidade africana, podem não ser detectadas pelos métodos sorológicos, o que explica parte significativa das aloimunizações e incompatibilidades “ocultas” (SILVY et al., 2014; FLEGEL et al., 2011). A genotipagem molecular dos sistemas RHCE, KEL, FY e JK emergem como estratégia superior para mapear a diversidade antigênica real e prevenir a exposição a antígenos “ocultos” (REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012; SILVA TCS, 2024). A adoção de bancos de doadores étnico-fenotípicos, associados a registros genotípicos, tem demonstrado impacto positivo na redução da aloimunização em centros de referência no mundo (FASANO et al., 2016; BRAND, 2021).

A aloimunização representa uma das complicações imunológicas mais graves da terapia transfusional na DF, estando associada à falha transfusional, aumento da morbidade, dificuldade na obtenção de unidades de sangue compatíveis e maior mortalidade (ARTHUR; STOWELL, 2023). Estudos internacionais indicam prevalências entre 18% e 47%, com

predomínio de aloanticorpos anti-RH3 (anti-E), anti-RH2 (anti-C) e anti-KEL1 (anti-K) (TORMEY et al., 2019; FLOCH et al., 2018; FLOCH et al., 2023). No Brasil, dados recentes confirmam padrão semelhante e associação direta com reações hemolíticas tardias (MOREIRA JÚNIOR et al., 1996; TELLES et al., 2025).

A hipótese deste estudo é que a adoção sistemática da compatibilidade fenotípica e genotípica, associada à construção de bancos regionais de doadores étnico-fenotipados, pode reduzir significativamente o risco de aloimunização e a segurança transfusional em pacientes com DF (LINDER; CHOU, 2021; FASANO et al., 2019). No Nordeste do Brasil, regiões como Sergipe, onde dados epidemiológicos e imunogenéticos ainda são escassos, essa lacuna compromete a efetividade desta assistência hemoterápica (ZACARIAS et al., 2016). Assim, não apenas observamos que pacientes submetidos a transfusões desenvolvem aloanticorpos, mas também de buscar a compreensão dos mecanismos envolvidos nesse processo e as condições nas quais o risco de imunogenicidade se intensifica. Desse modo, a análise transcende a simples constatação do fenômeno, permitindo elucidar os fatores imunológicos, genéticos e transfusionais que contribuem para a aloimunização eritrocitária.

Portanto, o estudo não se limitou a avaliar a frequência de aloanticorpos, mas buscou compreender o fenômeno da aloimunização a partir de um modelo causal coerente, que considera a temporalidade, gradiente dose-resposta, a especificidade antigênica e a plausibilidade biológica, além de propor uma estimativa ajustada do risco imunogênico. Trata-se de um panorama representativo da realidade predominante na região Nordeste, de modo a fortalecer e subsidiar a elaboração de protocolos transfusionais mais seguros, alinhados às diretrizes nacionais e internacionais. Dessa forma, contribui para a redução de complicações clínicas, custos assistenciais e desigualdades no cuidado às pessoas com DF (Ministério da Saúde, 2025; TELLES et al., 2025).

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

A DF mantém-se como uma das principais hemoglobinopatias hereditárias de relevância epidemiológica global, impactando precocemente a mortalidade e a incapacidade funcional, especialmente em países de menor renda e em populações vulneráveis (GBD Collaborative, 2023; WHO AFRO, 2024).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a DF como prioridade global de saúde pública, enfatizando que a condição contribui substancialmente para a mortalidade

infantil, o aumento de hospitalizações e os custos assistenciais. Recomenda-se a expansão do rastreamento neonatal, o fortalecimento da rede de atenção especializada e o acesso equitativo a terapias modificadoras de doença, como pilares para a redução da carga global (WHO, 2025).

Entre 2014 e 2020, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), conhecido como “Teste do Pezinho”, diagnosticou em média 1.087 novos casos anuais de DF no Brasil, com uma incidência estimada em 3,75 por 10.000 nascidos vivos. Atualmente, calcula-se que 60.000 a 100.000 brasileiros convivam com a doença (BRASI, 2024). Por se tratar de uma condição genética de origem africana, a DF incide predominantemente em indivíduos pretos e pardos, embora não de forma exclusiva.

O estudo de Leite et al. (2020), demonstrou em Sergipe, uma triagem neonatal com frequência elevada de hemoglobina S entre recém-nascidos, com 921 casos de traço falciforme (HbAS) e 21 de doença falciforme, predominantemente na forma de HbSS, revelando importante carga de hemoglobinopatias por ano, logo ao nascimento. Observa-se a formação de aglomerados espaciais de HbAS (incidência de 2,7/100 nascidos vivos) em seus municípios mais populosos e com maior concentração entre indivíduos pretos e pardos com traço falciforme.

Em uma análise entre 2008 a 2022 foi evidenciado que a morbimortalidade relacionada à DF no Brasil é expressiva, refletindo-se em elevados índices de hospitalização, sobretudo em indivíduos jovens e em taxas significativas de óbitos decorrentes de complicações agudas, como crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda. Esses achados reforçam a urgência de estudos longitudinais e de políticas públicas direcionadas, voltadas à prevenção, ao manejo precoce das crises e à redução do impacto socioeconômico da doença no sistema de saúde (TELLES et al., 2025).

Evidências apontam que o estado inflamatório crônico característico da DF estabelece um microambiente imunológico que favorece a ativação de células apresentadoras de antígenos (APCs – *Antigen-Presenting Cells*), como macrófagos e células dendríticas (DCs – *Dendritic Cells*). Essas APCs, uma vez ativadas, processam e apresentam epítopos antigênicos às células T CD4<sup>+</sup> auxiliares (*Thelper*), promovendo sua polarização preferencial para o fenótipo Th2, associado à indução de respostas humorais. Concomitantemente, há uma redução na frequência e na atividade funcional das células T reguladoras (Tregs – *Regulatory T cells*), comprometendo mecanismos de tolerância periférica. Esse desequilíbrio imunológico, caracterizado pela predominância de respostas Th2 e pela diminuição da

regulação mediada por Tregs, cria condições favoráveis para a ativação de linfócitos B e subsequente produção de anticorpos, aumentando o risco de aloimunização eritrocitária (LINDER, CHOU, 2021).

Outros estudos demonstram que indivíduos com DF que evoluem com aloimunização apresentam disfunções relevantes na modulação integrada da imunidade adaptativa e inata. No âmbito da resposta adaptativa, verifica-se uma diminuição tanto na frequência quanto na atividade supressora das células T reguladoras periféricas (Tregs – *Regulatory T cells*), sobretudo na ausência de células acessórias, condição que compromete a manutenção da tolerância imunológica. Paralelamente, observa-se um perfil alterado das células T auxiliares (Th – *T helper cells*), caracterizado por elevação na produção de citocinas pró-inflamatórias do subtipo Th1, como o interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e pela redução na síntese de interleucina-10 (IL-10), reconhecida por seu papel anti-inflamatório e imunorregulador. (YAZDANBAKHS et al., 2012). Esse descompasso entre células T reguladoras e efectoras indica que o estado inflamatório crônico na DF atua como um fator predisponente para a quebra da tolerância e subsequente formação de aloanticorpos contra antígenos eritrocitários.

Atualmente, estudos demonstraram que os antígenos leucocitários humanos (HLA) de classe II que constituem moléculas altamente polimórficas, são fundamentais para a apresentação de antígenos e a modulação das respostas imunes adaptativas, exercendo papel determinante na suscetibilidade e intensidade da aloimunização eritrocitária. Devido a fatores genéticos e adicionais ainda desconhecidos, constatou-se que a aloimunização eritrocitária não ocorre em todos os receptores de transfusão, mesmo diante da exposição a múltiplos antígenos não próprios (*non-self antigen*). Para que ocorra a formação de aloanticorpos é necessário que o receptor seja exposto a um antígeno eritrocitário alogênico, o qual seja reconhecido por diferentes moléculas de HLA de classe II, capazes de apresentar fragmentos desse antígeno às células T auxiliares (WONG et al., 2022).

Apesar de quase todos os receptores apresentarem potencial imunológico para desenvolver aloanticorpos, apenas uma fração dos pacientes transfundidos manifesta resposta detectável. Estima-se que mais de 99% dos receptores poderiam teoricamente formar pelo menos dois aloanticorpos com base entre do sistema ABO, RH, KEL e outros grupos, mas estudos populacionais mostram que apenas 2 a 5% desenvolvem aloimunização clínica a depender da carga transfusional. Essa discrepância sugere a influência de fatores adicionais, como estado inflamatório, polimorfismos genéticos e a intensidade da exposição transfusional, o que explica as taxas mais elevadas observadas em condições como na doença

falciforme e em pacientes submetidos a transfusões crônicas (CHOU et al., 2018; YAZDANBAKHSH. WARE. NOIZAT-PIRENNE, 2012).

A identificação de múltiplos aloanticorpos em um painel de hemácias, sejam significantes ou não, permanece como um dos grandes desafios na prática laboratorial de compatibilidade transfusional, devido à diversidade de reações apresentadas entre as hemácias e à ausência de testes específicos padronizados como do tipo *single bead / single antigen* semelhantes aos disponíveis para anticorpos HLA. Acrescenta-se que os métodos convencionais de triagem, baseados na pesquisa de anticorpos irregulares (PAI), um teste indireto de antiglobulina com anticorpo anti-IgG humano, apresentam limitações na sensibilidade, podendo não identificar aloanticorpos em baixos títulos ou detectar aloanticorpos de relevância clínica incerta. Além disso, determinados aloanticorpos de classes ou subtipos menos comuns requerem análises complementares, prolongando o tempo de elucidação na identificação e consequentemente, o início da terapia transfusional (BRAND, 2021; FLOCH et al., 2023).

A identificação precisa dos aloanticorpos irregulares em pacientes falcêmicos permanece como desafio clínico e laboratorial. Os métodos sorológicos apresentam limitações na sensibilidade e especificidade, não sendo adequados para variantes raras ou títulos baixos, exigindo complementação por técnicas moleculares (BRAND, 2021; HENDRICKSON et al., 2014). Já se constatou, através de estudos moleculares que a genotipagem eritrocitária representa ferramenta indispensável para identificar variantes moleculares não acessíveis por métodos sorológicos tradicionais (REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

A aloimunização eritrocitária representa um dos principais desafios na transfusão de pacientes com doença falciforme, especialmente em população afro-americana dos Estados Unidos (EUA), onde a diversidade genética acentua o risco de incompatibilidades. Estudos históricos demonstram taxas de aloimunização superiores a 30% nesses grupos, evidenciando a necessidade de estratégias inovadoras para prevenção e manejo (HOWARD, 2016; CHOU et al., 2020). A política transfusional baseada apenas na compatibilidade ABO e RH, mostrou-se insuficiente diante da heterogeneidade fenotípica e genotípica dos pacientes com DF. A adoção da fenotipagem estendida e contínua, incluindo os sistemas KEL, FY, JK e MNS, tornou-se a recomendação central em diretrizes internacionais, com redução significativa na formação de aloanticorpos (LINDER, CHOU, 2021; FLOCH et al., 2023). A implementação de bancos étnico-fenotípicos de doadores fenotipados, especialmente em grandes centros dos EUA, permitiu ampliar a oferta de hemocomponentes compatíveis,

minimizando riscos e promovendo equidade no acesso à transfusão segura. Esses bancos utilizam genotipagem molecular para identificar variantes raras e garantir compatibilidade ampliada (INUSA et al., 2023).

A interoperabilidade de sistemas nacionais de registro, como o REDS (*Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study*) nos EUA, foi destacada como fundamental para o rastreamento de aloanticorpos, o histórico transfusional e o monitoramento de eventos adversos. Essa integração facilita a tomada de decisão clínica e a pesquisa epidemiológica (FLOCH et al., 2023). A diversidade genética dos afro-americanos, marcada por variantes raras nos sistemas RH e KEL, exige vigilância contínua e atualização dos bancos de dados, além de capacitação das equipes de hemoterapia. Estudos multicêntricos reforçam que políticas personalizadas, baseadas na genotipagem molecular, são mais eficazes na prevenção da aloimunização (HOWARD, 2016; FLOCH et al., 2023).

A evolução histórica das estratégias dos EUA contra a aloimunização passou de abordagens empíricas para protocolos baseados em evidências, conforme a tabela 1 (apêndice A) comparando-se as aplicações para diminuição da aloimunização entre os EUA e Brasil, com a necessidade integrativa da fenotipagem contínua, bancos de doadores étnicos colaborativos, genotipagem molecular, além do compartilhamento de dados e desenvolvimento de políticas públicas integradas (PENA et al., 2011; CASTILHO, DINARDO, 2018). Ensaios clínicos e estudos observacionais consolidaram a eficácia dessas práticas, influenciando diretrizes nos EUA e internacionalmente (SERJEANT, 2013; INUSA et al., 2023). As experiências dos EUA, França e Reino Unido servem de modelo para países com alta prevalência de DF e diversidade genética (LINDER, CHOU, 2021; FLOCH et al., 2023).

Pesquisas nacionais e internacionais demonstraram que variantes moleculares de RH, KEL e MNS são mais prevalentes em indivíduos afrodescendentes, aumentando o risco de aloimunização quando não há banco de doadores compatíveis (STORRY et al., 2003; WESTHOFFetal.,2013;REIDetal.,2012;NOIZAT-PIRENNE,TOURNAMILLE,2011).

Estudos recentes indicam que bancos étnico-fenotípicos e protocolos transfusionais baseados em genotipagemampliadaobtiveram melhoresresultados clínicos ede menores complicações de compatibilidade (FLOCH et al., 2018; FASANO, CHOU, 2016). Outros estudos demonstram que fenótipos raros do sistema MNS, como S-s-U+(var) e Henshaw (He), são mais frequentes em indivíduos de origem africana, o que torna sua detecção importante transfusionalmente (STORRYetal.,2003; GASPARDIetal.,2016). O Brasil apresenta

variações regionais de doadores de sangue com ampla diversidade genética e com alelos variantes *RHD* e *RHCE*, como *RH\*DAR*, *RH\*DAU4*, *Dfraco 1*, *2*, *3*, *15*, *38*, *parcial 11*, associados aos antígenos CE. Estas variantes *RHD* e *RHCE* em doadores são prevalentes nas regiões do Nordeste e Sudeste do Brasil (SILVA T C S, 2024).

Expressões fenotípicas enfraquecidas como as variantes D+ parcial (DAR), c+ parcial, e+ parcial (*RHD\*DAR*, *RH\*c/RH\*c*, *RH\*e/RH\*e*), assim como variantes raras como *RHCE\*ceAR* e *RHCE\*ceMO* ocorrem com maior frequência em indivíduos negros, o que exige atenção clínica redobrada no processo transfusional (WESTHOFF et al., 2013). Segundo Noizat-Pirenne e Tournamille (2011), a presença de variantes RH em pacientes com doença falciforme exige vigilância contínua, pois está diretamente associada à formação de aloanticorpos clinicamente significativos. A falta de um sistema interoperável entre agências transfusionais de hospitais e hemocentros pode aumentar o risco de aloimunização nesses pacientes, ocasionados tanto da exposição transfusional frequente quanto da discrepância genotípica entre doadores e receptores (YAZDANBAKHS et al., 2012; WARE, NOIZAT-PIRENNE, 2012).

Floch et al. (2023), fundamentaram suas pesquisas em evidências robustas, contribuindo para avanços em segurança transfusional, equidade e inovação tecnológica. Suas contribuições influenciaram mudanças em protocolos, capacitação de equipes e desenvolvimento de bancos de doadores raros. Portanto, a prevenção da aloimunização eritrocitária em pacientes com DF exige abordagem multidisciplinar, integração de tecnologias moleculares, bancos étnico-fenotípicos e sistemas interoperáveis (LINDER; CHOU, 2021). A experiência dos EUA demonstra que políticas personalizadas e colaborativas são essenciais para promover segurança, equidade e avanços científicos na hemoterapia. A genotipagem eritrocitária do sistema RH em pacientes brasileiros com DF, principalmente com aloanticorpos e autoanticorpos inesperados, são essenciais para orientar a transfusão e determinar quais pacientes poderiam se beneficiar do recebimento de unidades de doadores genotipadas para RH (DINARDO et al., 2019).

A genotipagem eritrocitária constitui avanço em imunohematologia transfusional, principalmente para pacientes politransfundidos e com a DF. Diferentemente dos métodos sorológicos convencionais, que podem sofrer interferências por autoanticorpos, transfusões recentes ou baixa expressão antigênica, as técnicas moleculares baseadas em DNA permitem a identificação precisa de variantes genéticas dos grupos sanguíneos, essenciais para seleção adequada de doadores (MOREIRA JUNIOR et al., 1996; GLEADALL et al., 2025). A

amplificação via reação em cadeia da polimerase (PCR), possibilita a tipagem eritrocitária mesmo em pacientes recentemente transfundidos, cuja fenotipagem tradicional torna-se inviável (FLOCH et al., 2018). A genotipagem eritrocitária por PCR, seqüenciamento de DNA (Sanger), Next-Generation Sequencing (NGS) que corresponde ao seqüenciamento de nova geração e microarranjos para detectar polimorfismos e variantes específicas, ampliam a segurança transfusional, principalmente em politransfundidos (FLOCH et al., 2018).

No Brasil, experiências como os hemocentros de Campinas-SP (UNICAMP), Fundação Pró-Sangue de São Paulo (SP), HEMOMINAS (MG), HEMOCE (CE), implementaram microarranjos moleculares e bancos de dados colaborativos, promovendo transfusão mais segura para pacientes falcêmicos (HEMOCE, 2024). O uso combinado de técnicas fenotipadas sorológicas e moleculares é recomendado para populações miscigenadas, como a brasileira, garantindo que variantes genéticas não sejam subdiagnosticadas e subsidiando a adoção de políticas públicas mais equitativas.

Este estudo reforça a pertinência e relevância da análise molecular ampla na DF, destacando a necessidade de um banco étnico-fenotípico e protocolo personalizado para prevenção da aloimunização e aprimoramento do cuidado transfusional (GLEADALL et al., 2025; SIPPERT et al., 2015).

A elevada diversidade genética da população do Nordeste do Brasil é caracterizada por uma complexa miscigenação entre afrodescendentes, indígenas e europeus, além da contemporaneidade de outras nações, como indivíduos de ascendência asiática, latina, árabe e indiano (PENA et al., 2011). Essa realidade é semelhante à dos Estados Unidos (EUA), país que enfrentou altos índices de aloimunização eritrocitária entre afro-americanos com doença falciforme, com destaque para a formação de aloanticorpos anti-RH e anti-KEL1 (MOREIRA JÚNIOR et al., 1996).

No entanto, os EUA conseguiram reduzir significativamente essas incidências através da implementação de estratégias sólidas e integradas em conformidade com a tabela 1 (apêndice A), como a hemotransfusão fenotipada, desde a primeira exposição, a criação de bancos de doadores com compatibilidade étnica (afrodescendentes e ainda em processo para latino-americanos), o uso de genotipagem molecular de rotina e a integração de um sistema nacional de registros transfusionais (FLEGEL, 2015; FLOCH et al., 2023; REID, OLSSON, 2022). Essas medidas foram essenciais e incorporadas em protocolos padronizados por entidades como a American Society of Hematology (ASH), e os resultados demonstraram

uma redução de até 70% na formação de novos aloanticorpos em pacientes com DF (HENDRICKSON et.al., 2014).

No Brasil, embora existam avanços regionais, como os programas de compatibilização fenotípica estendida, ainda há grande disparidade no acesso a essas práticas. A ausência de um banco nacional de doadores raros fenotipados e a limitação na aplicação da genotipagem molecular impedem uma prevenção mais eficaz da aloimunização (CASTILHO, DINARDO, 2018).

Assim, a experiência norte-americana com as estratégias implantadas, conforme descrito na tabela 1 (apêndice A) pode servir de modelo para o Brasil que diante de uma população igualmente diversa, necessita da ampliação de políticas públicas de prevenção transfusional mais abrangentes e igualitárias, com incentivo à doação em comunidades afrodescendentes, integração de registros nacionais e incorporação progressiva da genotipagem molecular nos protocolos clínicos (DINARDO et al., 2019).

A ocorrência de aloimunização eritrocitária constitui um dos principais desafios da terapia transfusional em pacientes politransfundidos e principalmente com DF. Para prevenção é importante determinar a probabilidade de exposição antigênica, ou seja, a chance de o receptor receber unidades de sangue com antígenos que ele próprio não possui, e também do potencial imunogênico desses antígenos que referencia a capacidade de induzirem uma resposta imune com a formação de aloanticorpos. Integrar essas duas dimensões permite construir uma estimativa de risco individual e orientar políticas de compatibilização de doadores locais (GIBLETT, 1961; YAZDANBAKHSH et al. 2012; FLEGEL, 2015).

### **Sistemas de grupos sanguíneos e aloanticorpos**

De acordo com o grupo de trabalho para imunogenética de hemácias e terminologia de grupos sanguíneos da Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT WP/2025), com base na tabela de antígenos de grupos sanguíneos e da nomenclatura de alelos (apêndice E), reconhecem atualmente 48 sistemas de grupos sanguíneos, os quais compreendem 371 antígenos distintos. Além destes, 27 pertencem à coleção e série (sem base molecular definida), totalizando 398 antígenos e 56 genes com suas 2.017 variantes genéticas. Entre esses sistemas, os mais relevantes em termos clínicos e transfusionais são o ABO, RH, KEL, FY, JK, MNS, P1PK, LE, LU e DI.

Grupo sanguíneo refere-se ao conjunto de antígenos presentes na superfície das hemácias, produzidos a partir de alelos herdados em um mesmo locus de um gene e que

formam o fenótipo aparente com seus epítomos (sítios) antigênicos específicos. Devido à diversidade genética adquirida no decorrer da evolução humana e do crescimento populacional, podem-se apresentar casos raros de alelos silenciosos ou de modificadores, localizados em outro locus, podendo apresentar fenótipo nulo ou alteração da expressão do antígeno, inibindo ou suprimindo a expressão de outros antígenos. Isso resulta em uma diversidade estrutural e conformacional dos sítios antigênicos que podem interagir com o sistema imunológico e desencadear respostas aloimunes e consequentemente aloanticorpos (GLEADALL et al., 2025).

Os antígenos eritrocitários constituem estruturas moleculares diversificadas, compostas por proteínas, glicoproteínas ou glicolipídios da membrana plasmática das hemácias, cuja função não se restringe ao papel imunológico, incluindo também ematividades fisiológicas distintas e importantes ao nosso organismo. Os sistemas Kidd (JK) e Diego (DI), por exemplo, estão associados ao transporte de ureia e ao equilíbrio osmótico. Outros, como os sistemas Duffy (FY) e Lutheran (LU), estão envolvidos na adesão celular e sinalização imunológica, interagindo com quimiocinas e contribuindo para processos inflamatórios e infecciosos, incluindo a resistência à malária em indivíduos com ausência de antígeno Duffy. Além disso, sistemas como Cromer (CROM) e Knops (KN), desempenham papéis relevantes na regulação da cascata do complemento, enquanto os antígenos do sistema Kell (KEL), Dombrock (DO), Gerbich (GE) e Yt (YT) possuem atividade enzimática relacionada ao metabolismo celular e à remodelação da superfície eritrocitária, e o sistema MNS também na participação da organização do glicocálice celular (DANIELS, 2022; GASSNER et al., 2023).

No sistema LE (Lewis), a formação de substâncias  $Le^a$  e  $Le^b$  e seus produtos antigênicos compostos de variantes alélicas são encontrados nas secreções e posteriormente adsorvidos nos fenótipos eritrocitários do sistema LE, dependentes da interação entre os genes *ABO*, *H*, *Se* e *Le*. O gene *Le* é necessário para a expressão da substância  $Le^a$ , enquanto para formar a substância  $Le^b$  são necessários os genes *Se* e *Le*. Embora o sistema LE sendo considerado de pouco significado transfusional, a falta de alguns desses genes como *Se* e *Le*, ou da ausência ou presença de alguns antígenos do sistema LE, como o antígeno  $Le^x$ , apresenta amplo significado em nível tecidual e associados a fatores que causam estados patológicos como doença de Hodgkin, úlceras pépticas, câncer, cardiopatias isquêmicas e rejeição de transplantes renais (HARMENING, 2019).

Os avanços da biologia molecular permitiram a caracterização de 56 genes associados aos grupos sanguíneos, cujos polimorfismos decorrem majoritariamente de mutações de nucleotídeo único (SNPs). Essas variantes resultam em substituições de aminoácidos em regiões extracelulares de proteínas ou em enzimas como glicosiltransferases, modificando a estrutura antigênica e, possivelmente, a imunogenicidade. A genotipagem molecular e o sequenciamento de nova geração ampliaram a precisão na detecção dessas variantes, tornando-se ferramentas indispensáveis para compatibilização transfusional em populações geneticamente heterogêneas (REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

Imunologicamente, os antígenos eritrocitários podem induzir a produção de aloanticorpos por exposição a antígenos ambientais semelhantes, chamados de anticorpos naturais, ou por imunização ativa após transfusões e gestações. Cada sistema é geneticamente distinto, sendo herdado na forma de presença ou ausência do antígeno e governado por um ou mais genes homólogos intimamente relacionados. Essa complexidade genética confere grande desafio ao cenário da compatibilidade transfusional e justifica a adoção de estratégias de fenotipagem e genotipagem estendidas nos protocolos de segurança hemoterápica (FLEGEL, 2011).

Em geral, antígenos polipeptídicos induzem aloanticorpos da classe IgG, clinicamente relevantes por sua reatividade a 37 °C, enquanto antígenos carboidratos tendem a induzir aloanticorpos IgM, mais ativos a temperaturas mais baixas por volta de 22 °C. Estudo em animais propõe que a densidade de expressão antigênica influencia diretamente na imunogenicidade, como antígenos de alta densidade do sistema KEL, enquanto variantes de baixa expressão, como RhD fraco, apresentam baixo potencial de aloimunização (TORMEY; HENDRICKSON, 2019).

A expressão dos antígenos eritrocitários pode ocorrer exclusivamente em hemácias ou também em leucócitos e outros tecidos, variando conforme o estágio de maturação celular. A maior parte dos antígenos clinicamente relevantes decorre de polimorfismos de aminoácidos únicos, como o KEL (K1/K2), enquanto outros, como o RH1 (RhD), reflete múltiplas alterações estruturais ou ausência total em determinados indivíduos. Variantes complexas dos genes *RHD* e *RHCE*, mais frequentes em populações de ancestralidade africana, ampliam a complexidade da compatibilidade transfusional (TORMEY; HENDRICKSON, 2019; WONG, 2022).

## Sistema RH

O sistema RH é reconhecido como um dos mais complexos e imunogênicos da imunohematologia, sendo amplamente estudado por sua relevância clínica em transfusões e gestações (FLEGEL, 2005; DANIELS, 2022).

São descritos 56 antígenos distintos pertencentes ao sistema RH, segundo a Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT, 2025). Entre eles, os antígenos RH: 1, 2, 3, 4, 5 (D, C, E, c, e) respondem pela maioria dos casos clinicamente significativos e podem causar sérios problemas transfusionais se estimulados a formação de aloanticorpos, além da dificuldade na determinação da especificidade e da limitação de reagentes sorológicos em casos de associação com outros aloanticorpos e autoanticorpos (DANIELS et al., 2022). Existem dois principais genes do sistema RH, *RHD* e *RHCE*. O gene *RHCE* possui quatro alelos variantes (*RHCE*, *RH Ce*, *RHcE*, *RHce*), gerando combinações genéticas específicas entre eles, devido a variações étnicas herdadas, responsáveis pela codificação e expressão parcial ou total dos antígenos RH2 (C) ou RH4 (c) com RH3 (E) ou RH5 (e) (REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

Um indivíduo com o fenótipo R1R2, tem os haplótipos D<sub>Ce</sub> e D<sub>cE</sub> do sistema RH. São fenótipos antígenos RH-4 (c-) e RH-5 (e-). Porém, expressam o antígeno RH1(D), são fenotipados como RhD positivo e podem expressar ou não, o antígeno RH6 (f). Doadores de sangue que possuem fenótipos antígenos RH-4 (c-) ou para RH-5 (e-) são fenótipos RH-6 (f-). O antígeno D possui três haplótipos mais comuns, fenótipo Ro, onde tem o haplótipo RHce que expressa o antígeno RH6 (f+), enquanto os outros dois, são R1 e R2, onde não expressam o antígeno f, ou seja, são RH-6 (f-). Um indivíduo de fenótipo rr, tem haplótipos idênticos, ambos dce. Como expressam os dois antígenos, RH4 (c) e RH5 (e), podem expressar o antígeno RH6 (f+), demonstrados através da tabela 2 do apêndice A (DANIELS, 2022; NICHOLAS et al., 2025).

A distinção entre RhD positivo e RhD negativo é determinada pela presença ou ausência do antígeno RH1 (D), um marco identificado nos trabalhos pioneiros de Levine e Stetson (1939) e posteriormente revisitado em análises históricas por Rosenfeld (1989). A maioria dos fenótipos RhD negativos decorre da deleção completa do gene *RHD*. A exposição desses indivíduos a hemácias D-positivas está associada à alta probabilidade de desenvolvimento de aloanticorpos anti-D (SIPPERT et al., 2015; BRAND, 2021).

Nos testes de hemaglutinação em coluna (ou gel-centrifugação), os reagentes podem apresentar variações na reatividade frente a fenótipos D fracos, parciais ou semelhantes, o que exige cautela na interpretação laboratorial (DENOMME et al., 2008). Doadores classificados como RhD negativos devem ser obrigatoriamente submetidos a métodos capazes de identificar fenótipos de D fraco, prevenindo falhas diagnósticas e garantindo segurança transfusional (WESTHOFF, 2005).

O antígeno D (RH1) pode se apresentar caracterizado como um fenótipo D parcial e pode produzir, ou não, aloanticorpo anti-RH1 (anti-D) se exposto a eritrócitos Rh D positivos normais. Como em técnicas sorológicas de rotina não são identificados e classificados as suas variantes fenotípicas, para segurança transfusional é desejável que esses indivíduos sejam classificados como “receptores RhD-“, caso necessitem de transfusão de sangue ou profilaxia com imunoglobulina Rh (RhIG) (JUDD; MOULDS; SCHLANSER, 2014).

Os fenótipos conhecidos como D fracos ou de baixa expressão apresentam baixa densidade do antígeno D na membrana eritrocitária. Essas alterações na inserção da proteína justificam essa expressão reduzida e a genotipagem do RHD permite diferenciar tanto Dfracos quanto D parciais e definir condutas seguras para gestantes e pacientes politransfundidos (WAGNER; FLEGEL, 2000).

Nos testes de rotina imunohematológica, a tipagem RhD investiga predominantemente o antígeno D. Contudo, em pacientes que apresentam outras hemoglobinopatias ou sendo receptores submetidos a transfusões crônicas, recomenda-se ampliar a compatibilização para incluir os antígenos C e E, reduzindo a incidência de aloimunização (CHOU et al., 2013).

A maioria dos aloanticorpos do sistema RH pertence à classe IgG, embora alguns possam conter componentes IgM. Em geral, não ativam o sistema complemento, resultando predominantemente em hemólise extravascular (LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012; PIRENNE et al., 2023). A formação de aloanticorpos anti-RH ocorre quase sempre em decorrência de transfusões ou gestações, sendo eventos amplamente documentados em transfusões crônicas na DF (BRAND, 2006).

Em síntese, o sistema RH representa um dos maiores desafios da imunogenética transfusional. Sua complexidade estrutural e molecular exige estratégias integradas de tipagem sorológica, genotipagem e acompanhamento clínico, visando minimizar os riscos de aloimunização e garantir maior segurança transfusional (FLEGEL, 2005; CHOU et al., 2013).

## **Imunogenicidade antigênica e mecanismos imunológicos na DF**

A imunogenicidade eritrocitária refere-se à capacidade intrínseca de um determinante antigênico presente na membrana das hemácias de induzir uma resposta imune adaptativa, culminando na alo sensibilização e na produção de aloanticorpos em indivíduos previamente não expostos. Essa propriedade é modulada por características estruturais e conformacionais do epítipo, pelo grau de incompatibilidade genotípica e fenotípica entre doador e receptor, pelo estado funcional do sistema imune incluindo o equilíbrio entre células T efetoras e reguladoras e pela magnitude e repetição da exposição transfusional (YAZDANBAKHS; WARE; NOIZAT-PIRENNE, 2012).

A imunogenicidade dos antígenos eritrocitários é influenciada por múltiplos fatores. Antígenos dos sistemas RH e KEL são reconhecidos por sua elevada capacidade de induzir aloanticorpos mesmo após poucas exposições (REID. LOMAS-FRANCIS. OLSSO, 2012). A incompatibilidade genética entre doadores e receptores, particularmente em cenários nos quais a maioria dos doadores é de origem eurodescendente e os receptores apresentam ancestralidade africana, como observado em pacientes com DF no Brasil, onde aumenta substancialmente o risco de aloimunização (MOREIRA JÚNIOR et al., 1996). Além disso, condições inflamatórias crônicas, característicos da DF, modulam a ativação de células apresentadoras de antígeno (APCs – *Antigen-Presenting Cells*) e alteram o equilíbrio entre linfócitos T reguladores (Treg) e células T helper (Th), favorecendo a resposta imune e de aloimunização (TORMEY, HENDRICKSON, 2019). Por fim, a frequência e a intensidade da exposição transfusional em pacientes politransfundidos ampliam significativamente a probabilidade de formação de aloanticorpos clinicamente relevantes (YAZDANBAKHS. WARE. NOIZAT-PIRENNE, 2012).

Pesquisas que avaliaram comparativamente indivíduos com anemia falciforme aloimunizados, não aloimunizados e controles saudáveis pareados por ancestralidade, demonstraram variações relevantes nos perfis imunológicos, incluindo diferenças nos subtipos de linfócitos T, na funcionalidade de monócitos, em polimorfismos do receptor Fcγ e na resposta inflamatória desencadeada pelo heme livre (WONG et al., 2022; PIRENNE et al., 2023).

Evidências apontam que o estado inflamatório crônico, característico da DF, estabelece um microambiente imunológico que favorece a ativação de células apresentadoras de antígenos (APCs), como macrófagos e células dendríticas (DCs – *Dendritic Cells*). Essas APCs, uma vez ativadas, processam e apresentam epítipos antigênicos às células TCD4+

auxiliares (*T helper*), promovendo sua polarização preferencial para o fenótipo Th2, associado à indução de respostas humorais. Concomitantemente, há uma redução na frequência e na atividade funcional das células T reguladoras (Tregs–*Regulatory T cells*), comprometendo os mecanismos de tolerância periférica. Esse desequilíbrio imunológico, caracterizado pela predominância de respostas Th2 e pela diminuição da regulação mediada por Tregs, cria condições favoráveis para ativação de linfócitos B e subsequente produção de autoanticorpos, aumentando o risco de aloimunização eritrocitária (LINDER; CHOU, 2021; WONG et al., 2022; BROUSSE et al., 2023).

Estudos recentes demonstraram que indivíduos com DF que evoluem com aloimunização apresentam disfunções relevantes na modulação integrada da imunidade adaptativa e inata. No âmbito da resposta adaptativa, verificou-se uma diminuição tanto na frequência quanto na atividade supressora das células T reguladoras periféricas (Tregs), sobretudo na ausência de células acessórias, condição que compromete a manutenção da tolerância imunológica. Paralelamente, observa-se um perfil alterado das células T auxiliares (Th – *T helper cells*), caracterizado por elevação na produção de citocinas pró-inflamatórias do subtipo Th1, como o interferon gama (IFN- $\gamma$ ), e redução na síntese de interleucina-10 (IL-10), reconhecida por seu papel anti-inflamatório e imunorregulador. (YAZDANBAKHSHEH et al., 2012; WONG et al., 2022). Esse descompasso entre células T reguladoras e efetoras indica que o estado inflamatório crônico subjacente à DF atua como um fator predisponente para a quebra da tolerância e subsequente formação de autoanticorpos contra antígenos eritrocitários.

No ambiente da imunidade inata, investigações têm evidenciado alterações substanciais na função de monócitos, células fundamentais na apresentação de antígenos e no controle da polarização das respostas adaptativas. Em pacientes aloimunizados, tais monócitos exibem prejuízo na regulação do equilíbrio Treg/Th, parcialmente explicado por modificações na secreção ou na responsividade à interleucina-12 (IL-12), citocina essencial para a diferenciação de células Th1 (YAZDANBAKHSHEH et al., 2012; FASANO et al., 2015). Em conjunto, esses mecanismos sugerem que a interação disfuncional entre componentes inatos e adaptativos na DF é o que cria um microambiente inflamatório favorável à alo sensibilização.

O ambiente inflamatório criado em indivíduos com a DF é amplificado por padrões molecular e associados a danos (*damage-associated molecular patterns*, DAMPs), que ativam intensivamente as células apresentadoras de antígenos (APCs) como macrófagos e células dendríticas. Esse estímulo altera a apresentação dos antígenos às

células T CD4+, promovendo um desequilíbrio que desestabiliza a tolerância imunológica e favorece a produção de aloanticorpos contra hemácias transfundidas, intensificando a imunogenicidade transfusional (WONG et al., 2022).

### **Formação, identificação e evanescência de aloanticorpos eritrocitários: aspectos críticos transfusionais**

Os HLAs constituem moléculas altamente polimórficas, fundamentais para a apresentação de antígenos e a modulação das respostas imunes adaptativas, exercendo papel determinante na suscetibilidade e na intensidade da aloimunização eritrocitária. Devido a fatores genéticos e adicionais desconhecidos, a imunodinâmica da aloimunização eritrocitária não ocorre em todos os receptores de transfusão, mesmo diante da exposição a múltiplos antígenos não próprios (*non-self antigen*). Para que ocorra a formação de aloanticorpos é necessário que o receptor seja exposto a um antígeno eritrocitário alogênico e reconhecidos por diferentes moléculas de HLA de classe II, capazes de apresentar fragmentos desse antígeno às células T auxiliares (WONG et al., 2022).

Apesar de quase todos os receptores apresentarem potencial imunológico para desenvolver aloanticorpos, apenas uma fração dos pacientes transfundidos manifesta resposta detectável. Estima-se que mais de 99% dos receptores poderiam teoricamente formar pelo menos dois aloanticorpos com base entre do sistema ABO, RH, KEL e outros grupos, mas estudos populacionais mostram que apenas 2 a 5% desenvolvem aloimunização clínica a depender da carga transfusional. Essa discrepância sugere a influência de fatores adicionais, como estado inflamatório subjacente, polimorfismos genéticos e intensidade da exposição transfusional, o que explica as taxas mais elevadas observadas em condições como na DF e em pacientes submetidos a transfusões crônicas (CHOU et al., 2018; YAZDANBAKHSH. WARE. NOIZAT-PIRENNE, 2012).

A identificação de múltiplos aloanticorpos em um painel de hemácias permanece como um dos grandes desafios na prática laboratorial e de compatibilidade transfusional, devido à diversidade de reações apresentadas entre as hemácias e à ausência de testes específicos padronizados como do tipo *single bead / single antigen* semelhantes aos disponíveis para anticorpos HLA. Acrescenta-se que os métodos convencionais de triagem, baseados no teste indireto de antiaglobulina com anticorpo anti-IgG humano, apresentam

limitações na sensibilidade, podendo não identificar aloanticorpos em baixos títulos ou detectar aloanticorpos de relevância clínica incerta. Além disso, determinados aloanticorpos de classes ou subtipos menos comuns requerem análises complementares, prolongando o tempo de elucidação na identificação e, conseqüentemente da terapia transfusional (BRAND, 2021; FLOCH et al., 2023).

Uma vez identificados os aloanticorpos, a compatibilidade transfusional é confirmada pela prova cruzada, que consiste na interação entre o plasma do receptor e hemácias doador negativo para os antígenos alvo. Esse processo é essencial, sobretudo em casos de aloanticorpos contra antígenos raros ou de baixa frequência, os quais podem não estar presentes nas células utilizadas na triagem inicial (BRAND, 2021)

Outro aspecto crítico para a segurança transfusional é a evanescência de determinados aloanticorpos com a diminuição de seu título abaixo do limite de detecção, podendo resultar em um teste de pesquisa de anticorpo irregular negativo (PAI-). Esta característica é apresentada por determinados aloanticorpos, como do sistema JK que apresenta um moderado a alto risco de imunogenicidade. A fragmentação de dados, situação em que aloanticorpos previamente identificados em uma agência transfusional de um hospital ou hemocentro, podem não ser reconhecidos ou se tornar indetectáveis (evanescidos) em outra instituição, especialmente quando já não são detectáveis pelos métodos convencionais no momento da nova transfusão. Esse cenário favorece o aparecimento de respostas anamnéticas rápidas, levando a reações transfusionais hemolíticas tardias (DHTRs) ou a reações sorológicas sem hemólise clinicamente significativa, ambas de risco potencial ao paciente (CHOU et al., 2018; TORMEY et al., 2019).

Portanto, a ausência de um sistema nacional integralizado com informações completas do histórico transfusional e de estudos imunohematológicos laboratoriais dos pacientes atendidos, prejudica o rastreamento e o monitoramento de registros transfusionais. É importante integrar sistemas de informação de hemorrede com registro de perfis antigênicos e aloanticorpos, permitindo o uso racional de hemocomponentes e monitoramento de indicadores de aloimunização, como sendo até um marcador de qualidade assistencial aos pacientes.

### **Evidências da genotipagem e compatibilidade estendida**

Estudos internacionais evidenciam que a genotipagem molecular representa ferramenta indispensável para identificar variantes moleculares não acessíveis por métodos

sorológicos tradicionais (REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012). Fenótipos raros do sistema MNS, como S-s-U+(var) e Henshaw (He), são mais frequentemente encontrados em indivíduos de origem africana, o que torna sua detecção transfusionalmente relevante (STORRY et al., 2003). Diversos alelos no sistema RH têm sido descritos em pacientes com DF, reforçando a associação entre variabilidade genética e maior risco de aloimunização (FLEGEL et al., 2009). Pesquisas mostram que variantes como *RHCE\*ceMO* ocorrem com maior frequência em etnia negra, o que exige atenção clínica redobrada no processo transfusional (WESTHOFF et al., 2013). A raridade antigênica descrita por Reid, Storry e Westhoff et al. (2013), devem ser compreendidas não apenas como um achado laboratorial imunohematológico, mas também como fator determinante para complicações hemolíticas graves em pacientes politransfundidos. Segundo Noizat-Pirenne e Tournamille (2011), a presença de variantes RH em pacientes com DF exige vigilância contínua, pois está diretamente associada à formação de aloanticorpos clinicamente significativos. O conjunto de pesquisas apontam que a aloimunização nesses pacientes decorre tanto da exposição transfusional frequente quanto da discrepância genotípica entre doadores e receptores (YAZDANBAKHSI; WARE; NOIZAT-PIRENNE, 2012).

Dados recentes sugerem que o estado inflamatório do receptor no momento da transfusão é determinante para a indução de resposta imune e posterior produção de aloanticorpos (FASANO et al., 2015). Há consenso entre Silvy et al. (2014) e Sins et al. (2016) de que parte dos pacientes falcêmicos apresenta um perfil imunológico de alta resposta, o que só se evidencia após a ocorrência de aloimunização.

Como medidas preventivas para reduzir incompatibilidades, a realização da genotipagem molecular sistemática dos antígenos RH em pacientes falciformes é indispensável. Chou et al. (2013) ressaltam que a compatibilidade sorológica não garante proteção plena, uma vez que variantes parciais do sistema RH prevalentes em populações afrodescendentes podem escapar da detecção convencional. Além de limitação de reagentes disponíveis para fenótipos raros, isso reforça a necessidade do uso da genotipagem molecular como ferramenta diagnóstica essencial (REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

O uso da genotipagem molecular é essencial para resolução de casos de alta complexidade em imunohematologia. Pode ser utilizada como uma estratégia que complementa e, em alguns casos, substitui a sorologia convencional para a definição de fenótipos raros eritrocitários, como em discrepâncias sorológicas e na ausência de reagentes comerciais. Sua contribuição é bastante valiosa em pacientes recentemente transfundidos ou

com interferência de aloanticorpos e autoanticorpos. Dessa forma, possibilita orientar, em tempo hábil, a seleção transfusional mais segura, através de uma melhor compatibilidade antigênica (FASANO; CHOU, 2016).

Sob essas perspectivas, da diversidade genética da população e da realidade de limitações, reforça-se a importância de desenvolver um banco de dados de doadores étnico-fenotípicos, capazes de aprimorar a seleção de bolsas fenotipadas e aumentar a segurança transfusional (GASPARDI et al., 2016). Em situações diversas, há necessidade de expandir o uso de tecnologias como o sequenciamento de exoma completo, especialmente em crianças com DF, para identificar variantes complexas de RH (CHOU et al., 2017).

Na França, geralmente os pacientes com DF antes da primeira transfusão, realiza-se a fenotipagem eritrocitária para o sistema de grupo sanguíneo ABO (1,2,3,4), RH(1,2,3,4,5), KEL1, FY (1, 2), JK (1, 2) e MNS (1, 2, 3, 4). A implementação da genotipagem molecular foi iniciada desde 2010 e sistematizada para os genes *RHDeRHCE* de alelos clinicamente relevantes e posteriormente para os genes *FY*, *JK* e *MNS* (FLOCH et al., 2018).

Estudos de genotipagem em doadores regulares no Brasil têm evidenciado a presença de alelos incomuns nos sistemas RH, KEL, FY, JK e DI, (ZACARIAS et al., 2016; SILVA, TCS, 2024). Portanto, a genotipagem molecular tem demonstrado grande impacto clínico ao revelar variantes moleculares relevantes e ao orientar estratégias transfusionais mais seguras em pacientes com DF (SIPPERT et al., 2015).

### **Importância da relação entre a análise étnico-fenotípico e do potencial imunogênico**

Diversos estudos publicados em bases internacionais desde 2016 enfatizam que a análise conjunta entre a estimativa de exposição a antígenos eritrocitários e do potencial imunogênico desses antígenos são importantes para a prevenção da aloimunização em pacientes politransfundidos, (PIRENNE et al., 2023).

Essa abordagem permite estimar, de forma objetiva, o risco de formação de aloanticorpos com base na frequência dos antígenos da população de doadores regionais e da capacidade imunológica de resposta do receptor (TORMEY; HENDRIKSON, 2019).

O potencial imunogênico é a capacidade do antígeno de induzir uma resposta imune significativa e do desenvolvimento de aloanticorpos irregulares, e que pode ser variável, a depender de cada aloanticorpo. O antígeno KEL1 (K), embora não prevalente entre doadores, é responsável por até 90% da formação de aloanticorpos clínico relevante e considerado

altamente imunogênico. O antígeno FY1 (Fy<sup>a</sup>), amplamente distribuído na população mundial, possui imunogenicidade moderada a alta, enquanto antígenos do sistema RH, como RH3, RH4 e RH5 apresentam grande variação de resposta imunológica (TORMEY et al., 2009).

A integração desses dois parâmetros, exposição antigênica e imunogenicidade, permitem identificar os antígenos de maior risco para aloimunização e direcionar estratégias transfusionais, conforme sugerido por Evers *et al.* (2016). Dessa forma, antígenos raros, porém altamente imunogênicos, tornam-se prioritários em políticas de triagem sanguínea e fenotipagem estendida, enquanto antígenos de alta frequência e de baixa imunogenicidade, raramente estão associados à aloanticorpos que acarretam maior morbidade (STACK ; TORMEY, 2016).

As evidências mostram que tal avaliação permite:

1. Selecionar doadores fenotipicamente compatíveis com os pacientes de maior risco;
2. Prevenir a exposição desnecessária a antígenos imunogênicos;
3. Direcionar políticas de fenotipagem estendida em bancos de sangue e serviços hemoterápicos;
4. Facilitar a criação de bancos de doadores de sangue raros baseados em perfis fenotípicos de populações com doenças genéticas, como a DF.

Assim, ao se conhecer os fenótipos através das frequências antigênicas dos doadores locais ou da região e do perfil genético dos pacientes receptores, é possível antecipar cenários de risco transfusional, racionalizar o uso de hemocomponentes e promover maior segurança clínica nos pacientes politransfundidos (EVERS et al., 2016).

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo geral:**

Caracterizar a distribuição fenotípica antigênica eritrocitária de pacientes com doença falciforme e os padrões de aloimunização, correlacionando-os com fatores demográficos e a terapia transfusional.

#### **Objetivos específicos:**

- Determinar o perfil fenotípico antigênico eritrocitário predominante dos sistemas ABO (1,2,3,4), RH(1,2,3, 4,5), KEL (1,2,3,4,) MNS(1,2,3,4), FY(1, 2), JK(1,2), LE (1, 2), LU (1, 2), P1PK (1), em pacientes politransfundidos com doença falciforme (DF);

Hipótese: *As diferenças fenotípicas antigênicas eritrocitárias entre os pacientes com DF e doadores (população sergipana) na terapia transfusional podem estar relacionadas com a prevalência de aloimunizações.*
- Correlacionar a presença e ausência da aloimunização eritrocitária (PAI+ e PAI-) dos pacientes com doença falciforme em relação ao sexo, idade e número de transfusões;

Hipótese: *A frequência de aloimunização eritrocitária (PAI+) em pacientes politransfundidos com DF está associada a fatores demográficos (sexo e idade) e número de transfusões (exposição antigênica acumulativa), ou seja, são fatores de risco para o desenvolvimento de aloanticorpos.*
- Analisar a prevalência, as especificidades e as coocorrências dos aloanticorpos irregulares identificados;

Hipótese: *Quais os aloanticorpos do sistema RH e de outros sistemas sanguíneos serão os mais prevalentes e quais os padrões de coocorrências entre os aloanticorpos.*
- Estimar a possibilidade de exposição antigênica e de formação de aloanticorpos individuais por transfusão com base da análise étnico-fenotípica dos doadores de sangue locais;

Hipótese: *Quais antígenos do sistema RH(1,2,3,4,5), KEL(1,2) MNS(3,4), FY (1,2), JK(1,2), em doadores locais, apresentaram maiores chances de exposição em relação a estímulos eritrocitários ausentes em pacientes com DF.*
- Avaliar o potencial imunogênico estimado dos antígenos do sistema RH(2, 3, 4, 5), MNS (3, 4), FY (1,2), JK (1,2) para os riscos de aloimunizações da população local.

Hipótese: *Quais antígenos do sistema RH (2, 3, 4, 5), MNS (3, 4), FY (1, 2), JK (1, 2), possuem potencial imunogênico elevado em pacientes com DF politransfundidos.*

#### 4. METODOLOGIA

O estudo caracterizou-se como uma pesquisa observacional, exploratória, analítica e transversal, baseada na análise de registros imunohematológicos de pacientes com diagnóstico confirmado de doença falciforme (DF) atendidos no Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), vinculado à Fundação de Saúde Parreiras Horta (FSPH), no período de 2010 a 2024. O HEMOSE, localizado em Aracaju-SE, é o hemocentro coordenador do estado de Sergipe, responsável pelo fornecimento de hemocomponentes e pelo atendimento hemoterápico.

Foram incluídos no estudo 267 pacientes adultos (18 a 59 anos), cadastrados com doença falciforme e que receberam unidades de concentrado de hemácias. Como critérios de inclusão, consideraram-se pacientes adultos politransfundidos, aloimunizados (PAI+) e não aloimunizados (PAI-), com histórico transfusional documentado e diagnóstico exclusivo de doença falciforme. Foram excluídos pacientes com outras hemoglobinopatias associadas. Além dos dados dos pacientes, foram analisados os dados fenotípicos antigênicos de 1.145 doadores de sangue cadastrados no HEMOSE, como parte da avaliação da compatibilidade eritrocitária.

Os dados foram obtidos por meio da revisão sistemática dos registros do “Protocolo de Estudos Imunohematológicos de Pacientes Falcêmicos” do Laboratório de Imunohematologia do Receptor e de Doador do HEMOSE (apêndice B), além da extração de relatórios do sistema informatizado de gerenciamento de hemoterapia e hemovigilância “Sistema Hemovida”. Os relatórios gerados foram exportados para planilhas eletrônicas no software Microsoft Excel (versão 2023), onde as variáveis foram tabuladas e organizadas para análise.

Com o objetivo de assegurar a confiabilidade e a robustez estatística dos dados utilizados, programou-se um procedimento de dupla checagem independente. Dois pesquisadores realizaram, de forma paralela, a extração e o registro dos dados clínicos, transfusionais, de fenotipagem eritrocitária e de aloimunizações a partir dos prontuários e do sistema Hemovida que gerencia as informações do protocolo “Estudo Imunohematológico do Laboratório de Imunohematologia do Receptor do Hemose”. As informações digitadas nas planilhas foram posteriormente comparadas célula a célula, por meio de validação cruzada, utilizando os pacotes “Compare” e “Janitor” no software R (versão 4.5.0). Em caso de divergências, os dados originais eram consultados novamente e as inconformidades resolvidas

com base em revisão documental, sendo registrada cada correção. A base final passou por nova análise de consistência, incluindo verificação de valores duplicados, categorização padronizada de fenótipos eritrocitários e tratamento estatístico de dados faltantes, garantindo assim a qualidade e a fidedignidade da base de dados para ser utilizada nas análises estatísticas.

As variáveis estudadas incluíram: idade, sexo, número de transfusões recebidas, resultados da pesquisa de anticorpos irregulares (PAI+) e (PAI-), especificidades dos aloanticorpos identificados e fenótipos antigênicos eritrocitários dos principais sistemas de grupossanguíneos: ABO (1,2,3,4), RH(1,2,3,4,5), KEL(1,2,3,4), MNS (1,2,3,4), FY (1,2), JK(1, 2), LE(1, 2), LU (1, 2) e P1PK (1).

Foram analisadas as coocorrências de aloanticorpos, avaliando possíveis associações entre os aloanticorpos dos sistemas RH, KEL, FY, JK e MNS, e sua correlação com variáveis como idade, sexo e número de transfusões.

A análise étnico-fenotípico e de riscos de aloimunizações através das estratégias de compatibilidades, baseou-se na análise integrada de bancos de dados fenotípicos de doadores de sangue locais e de pacientes com doença falciforme, a partir dos quais foram determinadas as frequências antigênicas nos sistemas RH (1, 2, 3, 4, 5), KEL1, MNS (3, 4), FY (1, 2) e JK (1, 2). A partir desse banco informatizado, incorporaram-se as frequências antigênicas por sistema sanguíneo, número de transfusões e ocorrência de aloanticorpos específicos onde se procedeu à modelagem probabilística da exposição e da imunogenicidade de cada antígeno. Em consonância com os princípios metodológicos descritos por Stack e Tormey (2016), permitiu-se estimar de forma mais acurada e ordenar o risco de exposição antigênica e do potencial imunogênico relativo dos antígenos eritrocitários no cenário transfusional real dos doentes falciformes.

Ressalta-se que a análise étnico-fenotípica foi fundamentada nos perfis de fenótipos eritrocitários, considerando-se as particularidades da distribuição antigênica na população estudada. Reconhece-se, contudo, como limitação metodológica, o uso da autodeclaração de cor/raça nos bancos de dados de doadores, uma vez que essa informação pode não refletir com precisão a ancestralidade genética e a complexa heterogeneidade fenotípica da população sergipana.

### **Análise étnico-fenotípico através da exposição antigênica**

As frequências antigênicas dos fenótipos dos receptores com DF foram analisadas e comparadas com as distribuições antigênicas dos fenótipos dos doadores de sangue, obtidas do banco de dados “Hemovida” da instituição, para avaliar o grau de disparidade antigênica. Essa análise apoiou-se na avaliação da incompatibilidade étnico-fenotípica e sua contribuição para o risco de aloimunização. A probabilidade de exposição antigênica por transfusão (PEA) foi estimada através do modelo matemático proposto por Giblett (1961) e modificado por Tormey e Stack (2016) que integra a frequência dos antígenos eritrocitários da população doadora e a frequência de indivíduos negativos para esses antígenos na população receptora com DF. Para cada antígeno, a PEA foi calculada pela multiplicação da frequência de doadores antígenos positivos ( $fD^+$ ) pelo percentual de receptores antígenos negativos ( $fR^-$ ) dos doentes falcêmicos, ou seja,  $PEA = fD^+ \times fR^-$ , demonstrada na tabela 4 (apêndice A).

### **Análise de risco de aloimunização e estratégia de compatibilidade**

Para analisar o risco de aloimunização foi importante determinar a estimativa de imunogenicidade de cada antígeno. A imunogenicidade ou potencial imunogênico corresponde à capacidade de cada antígeno eritrocitário de induzir uma resposta imune humoral (IgG), após exposição transfusional (FLEGEL, 2015; REID, OLSSON, 2022). Através do coeficiente de imunogenicidade (I), derivado a partir da frequência de aloanticorpos clinicamente significativos, da frequência dos antígenos na população estudada e do número médio de concentrados de hemácias transfundidos, configurou-se como um parâmetro estimado, e não um valor universal fixo, estabelecido em um valor empírico de referência para a imunogenicidade do antígeno KEL1 (K), a partir do qual se expressou a imunogenicidade relativa dos demais antígenos, apresentada pela tabela 5 (apêndice A), onde se estabelece uma hierarquia de imunogenicidade para antígenos clinicamente relevantes (STACK, 2016).

Em alinhamento com a estratégia metodológica, foram considerados apenas aloanticorpos clinicamente comprovados e atribuíveis a exposições transfusionais documentadas, excluiu-se os aloanticorpos de ocorrência natural, gestacionais ou

anamnésticos, dada a possibilidade de superestimarem a imunogenicidade aparente de determinados antígenos.

Os dados transfusionais incluíram o número médio de hemácias transfundidas por paciente e da estratégia de compatibilidade empregada. Os pacientes receberam unidades de hemácias fenotipadas totais ou parciais compatíveis com seus sistemas antigênicos. Através da estimativa do risco imunogênico efetivo (RIE) pressupôs-se de que a possibilidade de formação de aloanticorpos não depende apenas do número de transfusões, mas integra a PEA e a Imunogenicidade (I), intrínsecas de cada antígeno envolvido através da fórmula  $RIE = PEA \times I$ . Assim, o RIE foi expresso pela multiplicação da probabilidade de exposição antigênica com sua imunogenicidade, permitindo-se estimar a intensidade real do risco de aloimunização de cada antígeno e, portanto, subsidiar possíveis decisões sobre a adoção de estratégias de compatibilização estendida e medidas profiláticas para os doentes falcêmicos, em conformidade com os dados apresentados pela tabela 6 (apêndice A).

Quanto maior o RIE, maior a probabilidade de ocorrência de aloanticorpos clinicamente significativos ao longo do tempo, implicando em maior chance de reações hemolíticas transfusionais tardias e maior dificuldade futura de encontrar concentrado de hemácias compatíveis, com impacto direto em segurança e oportunidade de uma adequada terapia transfusional.

### **Análise estatística e aspectos éticos**

As análises estatísticas e gráficas foram realizadas no software R, versão 4.5.0 (R Core Team, 2025). O banco de dados foi importado utilizando o pacote *readxl* (Wickham et al., 2023). A análise descritiva das variáveis foi conduzida com o auxílio do pacote *table1* (Yoshida et al., 2022), permitindo a sumarização das variáveis contínuas mediante cálculo de média e desvio padrão, ou de mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas.

Para a comparação entre grupos PAI+ e PAI-, foi utilizado o teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney U para variáveis com distribuição não paramétrica. A comparação de proporções entre os grupos foi realizada por meio do teste de qui-quadrado de Pearson ou, quando aplicável, pelo teste exato de Fisher (McDonald, 2014).

As representações gráficas foram produzidas com os pacotes *ggplot2*, *dplyr* e *tidyr* (Wickham et al., 2016). Gráficos de barras e boxplots foram construídos para ilustrar a distribuição do número de transfusões em relação à presença e ausência de aloanticorpos, sendo as diferenças avaliadas por meio de análise de variância (ANOVA) quando aplicável. Para análise das proporções de aloanticorpos, segundo o sexo, foram elaborados gráficos de barras empilhadas e as diferenças estatísticas entre os grupos foram novamente testadas como qui-quadrado.

A análise de coocorrência entre aloanticorpos foi realizada por meio do pacote *igraph* (Csardi et al., 2006), com a construção de redes de associação em que cada aloanticorpo foi representado por um nó. As conexões (arestas) foram estabelecidas quando dois ou mais aloanticorpos foram detectados em um mesmo indivíduo. O tamanho dos nós foi proporcional ao grau (número de conexões) e a coloração foi definida com base nos agrupamentos identificados pelo algoritmo de detecção de modularidade, evidenciando dois clusters principais de aloanticorpos. As arestas foram coloridas conforme a frequência da coocorrência dentro de um mesmo grupo, enquanto as ligações entre grupos distintos foram representadas em cinza, indicando interações intercluster.

Foi realizada uma regressão binomial com uso da função *glm* (generalized linear model) para investigar a associação entre o número de transfusões e a ocorrência dos aloanticorpos. Foram estimadas as razões de chances e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) com auxílio do pacote *odds ratio* (Schollmeyer, 2022). Por fim, aplicou-se o método de cálculo de Giblett, modificado por Tormey e Stack para estimar a exposição antigênica (GIBLETT, 1961; STACK, 2016; NÚÑEZ AHUMADA et al., 2024).

O estudo respeitou as normas éticas vigentes, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CEP/CONEP/UFES) sob o número do parecer substanciado CAAE: 85897525.7.0000.5546 e 7.392.831 (apêndice D), além da anuência do HEMOSE/FSPH para acesso aos dados dos pacientes adultos com doença falciforme.

## 5. RESULTADOS

A amostra deste estudo foi composta por 267 pacientes adultos com diagnóstico confirmado de doença falciforme, todos politransfundidos e acompanhados entre 2010 e 2024.

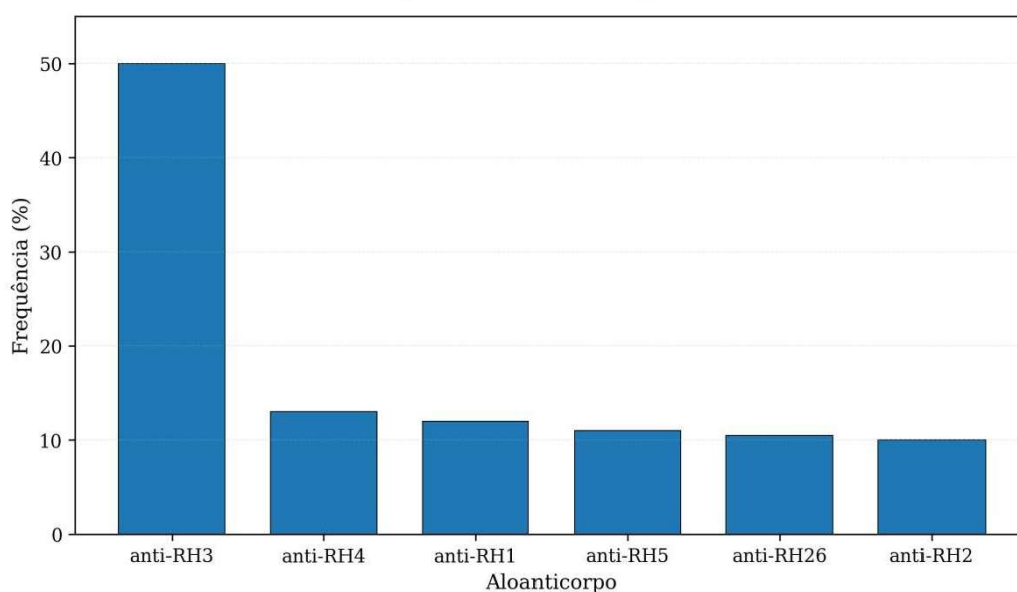
Esses indivíduos foram distribuídos em dois grupos, de acordo como resultado da pesquisa de anticorpos irregulares (PAI): pacientes sem aloimunização (PAI = 0) e pacientes aloimunizados (PAI = 1).

No conjunto, foram realizadas 1.934 transfusões de concentração de hemácias fenotipadas, correspondendo a uma média de aproximadamente sete transfusões por paciente. Entre os pacientes do grupo PAI=1, evidenciou-se a frequência de aloimunização de 24,81%, onde ponderou um contingente expressivo de indivíduos sensibilizados. Dentre os 67 pacientes aloimunizados, 34,85% (n=23) apresentaram aloanticorpos direcionados contra antígenos do sistema RH e associados a outros sistemas eritrocitários, ressaltando a relevância clínica desses sistemas na prática transfusional.

### Aloanticorpos e análise de coocorrências do grupo PAI (1)

Entre os aloanticorpos identificados, o anti-RH3 (anti-E) foi o mais prevalente do sistema RH, estando presente em 50% das aloimunizações (Figura 1). Esse achado reforça a alta imunogenicidade do antígeno RH3 em populações afrodescendentes expostas a hemácias com fenótipo RH3 (antígeno E positivo). Foi detectada baixa frequência de autoanticorpos com impacto clínico.

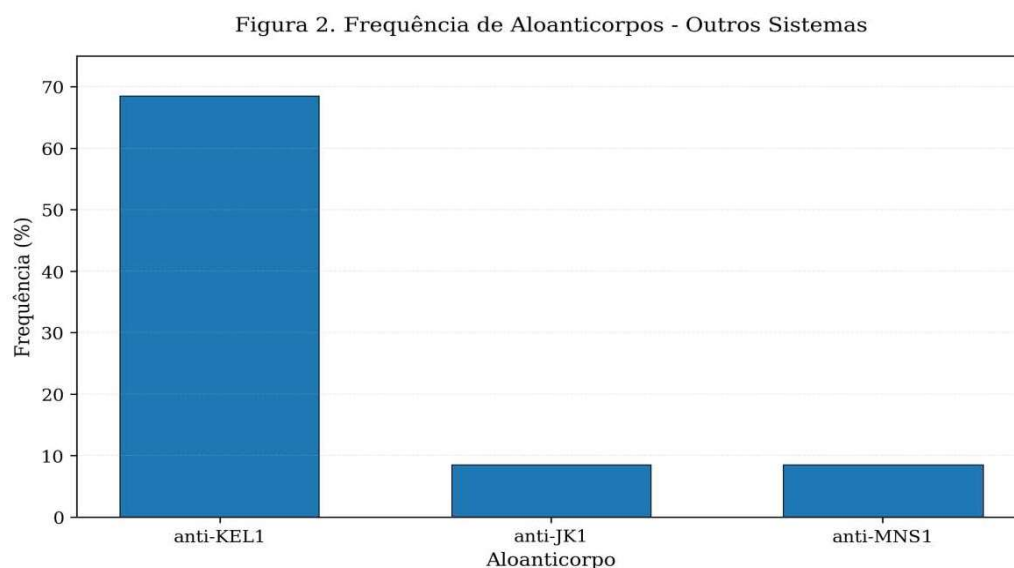
Figura 1. Frequência de Aloanticorpos no Sistema RH



**Figura 1.** Mostra a frequência de aloanticorpos do sistema RH em pacientes com doença falciforme no Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), com predominância do anti-RH3 (50%) entre aloanticorpos

do sistema RH, seguido por anti-RH4 (13%), anti-RH1 (12%), anti-RH5 (11%), anti-RH26 e anti-RH2 (10% cada). É importante destacar a presença de anti-RH-26 (anti-hr<sup>b</sup>) que está associado a variantes do gene RHCE, como o RHCE\*ceAR ou ceMO, comuns em afrodescendentes com amostras confirmadas após investigação molecular em outro hemocentro.

Em relação a outros sistemas eritrocitários, o anti-KEL1 (anti-K) predominou com 68,4% das aloimunizações associadas aos sistemas não RH, de acordo com a figura 2. Apesar da baixa frequência do antígeno KEL1 entre os doadores, sua alta imunogenicidade faz do anti-KEL1 um dos aloanticorpos mais relevantes clinicamente no cenário da doença falciforme.

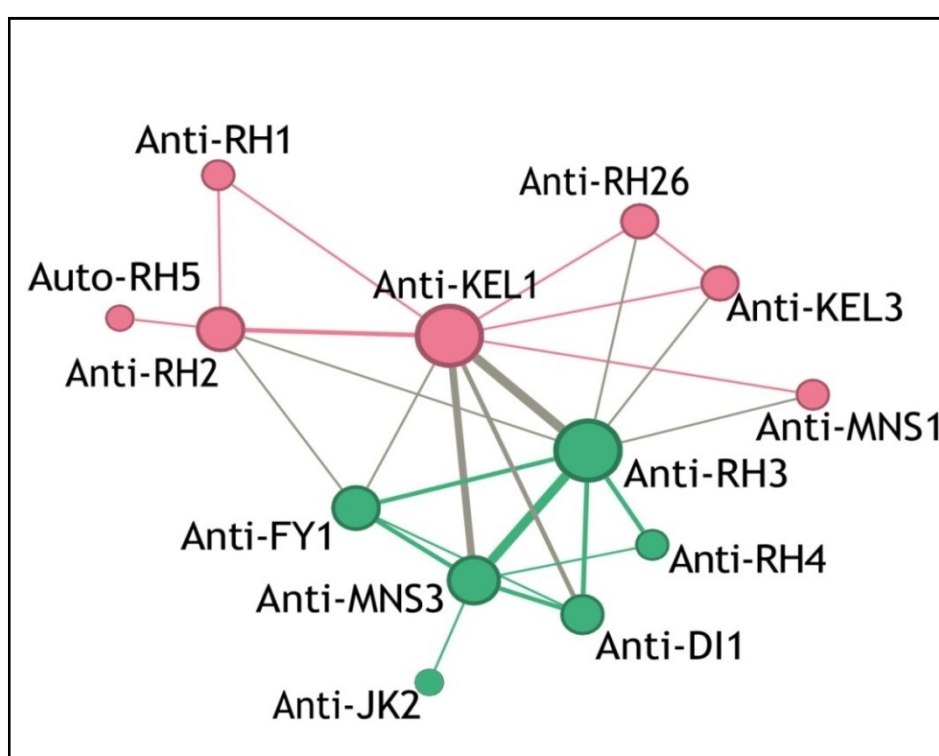


**Figura 2.** Frequência de aloanticorpos anti-KEL1 (anti-K) e de outros sistemas dos pacientes com doença falciforme no Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), onde se evidencia a alta frequência do anti-KEL1 (68,4%), contrastando com anti-JK1 e anti-MNS1 (8,5% cada), sugerindo a maior imunogenicidade do KEL1 e consistente com a literatura imunohematológica.

A análise de coocorrência revelou padrões complexos de associação entre aloanticorpos, representados como nós em rede de conectividade, permitindo identificar dois clusters principais: um centralizado no anti-KEL1 (vermelho, nó mais conectado) e outro no anti-RH3 (verde). Conexões espessas destacam coocorrências frequentes entre anti-KEL1, anti-RH3 e anti-MNS3, indicando associações imunológicas significativas, enquanto ligações

mais tênues com anti-FY1 (anti-Fya) sugerem menor expressividade. São demonstradas relações estreitas no sistema RH como anti-RH2 (anti-C) e anti-RH4 (anti-c) com anti-RH3 (anti-E), além de anti-RH26 (anti-hr<sup>b</sup>) associado à anti-RH3, anti-KEL1 e anti-KEL3, refletindo-se exposições combinadas em pacientes politransfundidos. Nota-se anti-RH2 apresentando ainda coocorrências relevantes com anti-KEL1, anti-FY1, anti-RH1 e auto-RH5, evidenciando múltiplas alo sensibilizações sequenciais.

Diagrama de rede das ocorrências de aloanticorpos dos pacientes com doença falciforme no Centro de Hemoterapia (HEMOSE)



**Figura 3.** O diagrama de redes (network graph) demonstra cada aloanticorpo representado como um nó conectado a outros, permitindo a identificação de agrupamentos. Dois clusters principais foram destacados: um com predominância de anti-RH3 (verde) e outro com anti-KEL1 (vermelho). O tamanho dos nós indicou o número de conexões de cada aloanticorpo, sendo o anti-KEL1 o mais central e com maior número de associações, seguido pelo anti-RH3. Conexões espessas entre anti-KEL1, anti-RH3 e anti-MNS3 sugerem coocorrências frequentes e associação imunológica significativa entre esses antígenos, enquanto associações com anti-FY1 (anti-Fy<sup>a</sup>) foram menos expressivas. A relação estreita entre anti-RH2 (anti-C) e anti-RH3 (anti-E), bem como

entre anti-RH4 (anti-c) e anti-RH3 (anti-E), reflete exposições combinadas do sistema RH durante múltiplas transfusões ou da presença de fenótipos de alelos parciais. O anti-RH2 apresentou ainda ocorrência relevante com anti-KEL1, anti-FY1 e auto-RH5, evidenciando a tendência de múltiplas sensibilizações em pacientes politransfundidos. Anti-RH26 (anti-hr<sup>b</sup>) apresentou associado aos aloanticorpos anti-RH3, anti-KEL1 e anti-KEL3.

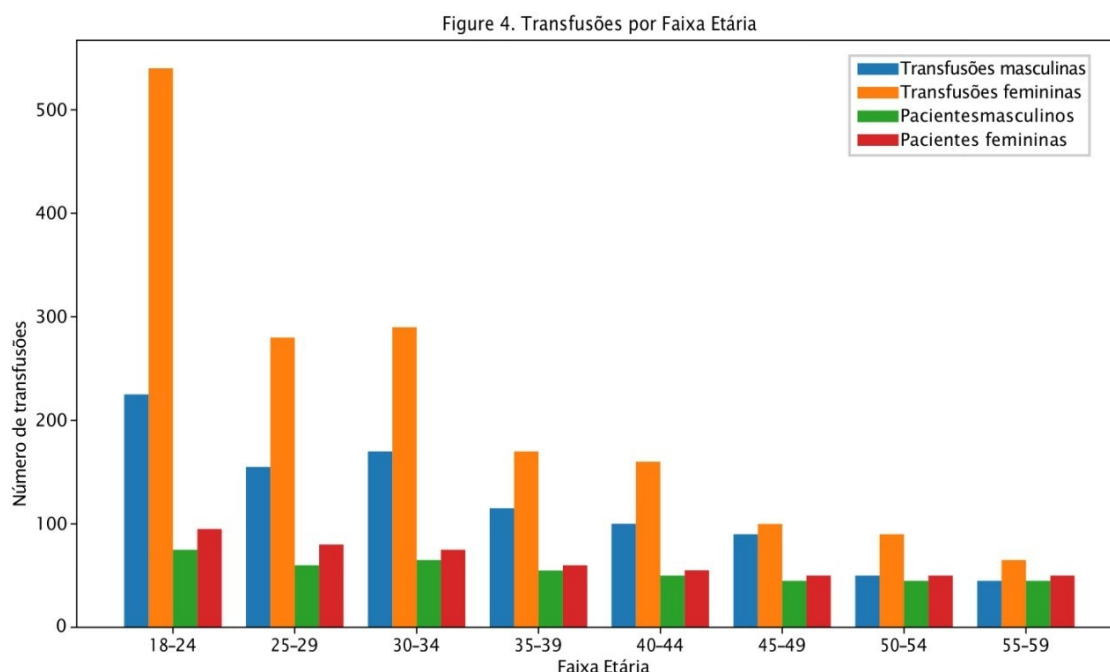
### **Distribuição por faixa etária, sexo e número transfusional**

A análise demográfica revelou a distribuição dos pacientes com DF através da faixa etária, sexo e número de transfusões, destacando aspectos cruciais para o perfil populacional e o impacto transfusional, segundo a figura 4.

#### **Análise demográfica: faixa etária e número de transfusão**

- 18-24 anos: essa faixa representou o maior contingente de pacientes (79), sendo predominante o sexo feminino (59%). Dos 677 procedimentos transfusionais realizados neste grupo, 495 (37, 13%) envolveram mulheres e 182 (30, 28%) homens. Isso indica que jovens adultos, especialmente mulheres, são mais expostos à terapia transfusional, refletindo maior atividade clínica e patológica ou complicações precoces nessa população.
- 25-29 e 30-34 anos: observou-se redução progressiva no número de pacientes e transfusões. No grupo 25-29, as mulheres continuam predominando (69, 23%), com 238 transfusões (16, 95%), enquanto os homens representaram 30, 77 % e receberam 111 transfusões (18, 47%). Entre 30-34 anos, a proporção de mulheres foram próximas (59, 26%), mantendo predominância transfusional (247 transfusões versus 129 nos homens).
- 35-39 e 55-59 anos: a partir dos 35 anos, houve queda acentuada no número de pacientes e transfusões, com o grupo feminino mantendo-se como maioria nas transfusões até as faixas mais elevadas (73,68% dos pacientes entre 40-44 anos, 66,67% entre 50-54 anos e 62,5% entre 55-59 anos). O número total de transfusões nesses grupos é inferior, refletindo provável menor sobrevida ou menor gravidade

clínica em pacientes mais idosos.



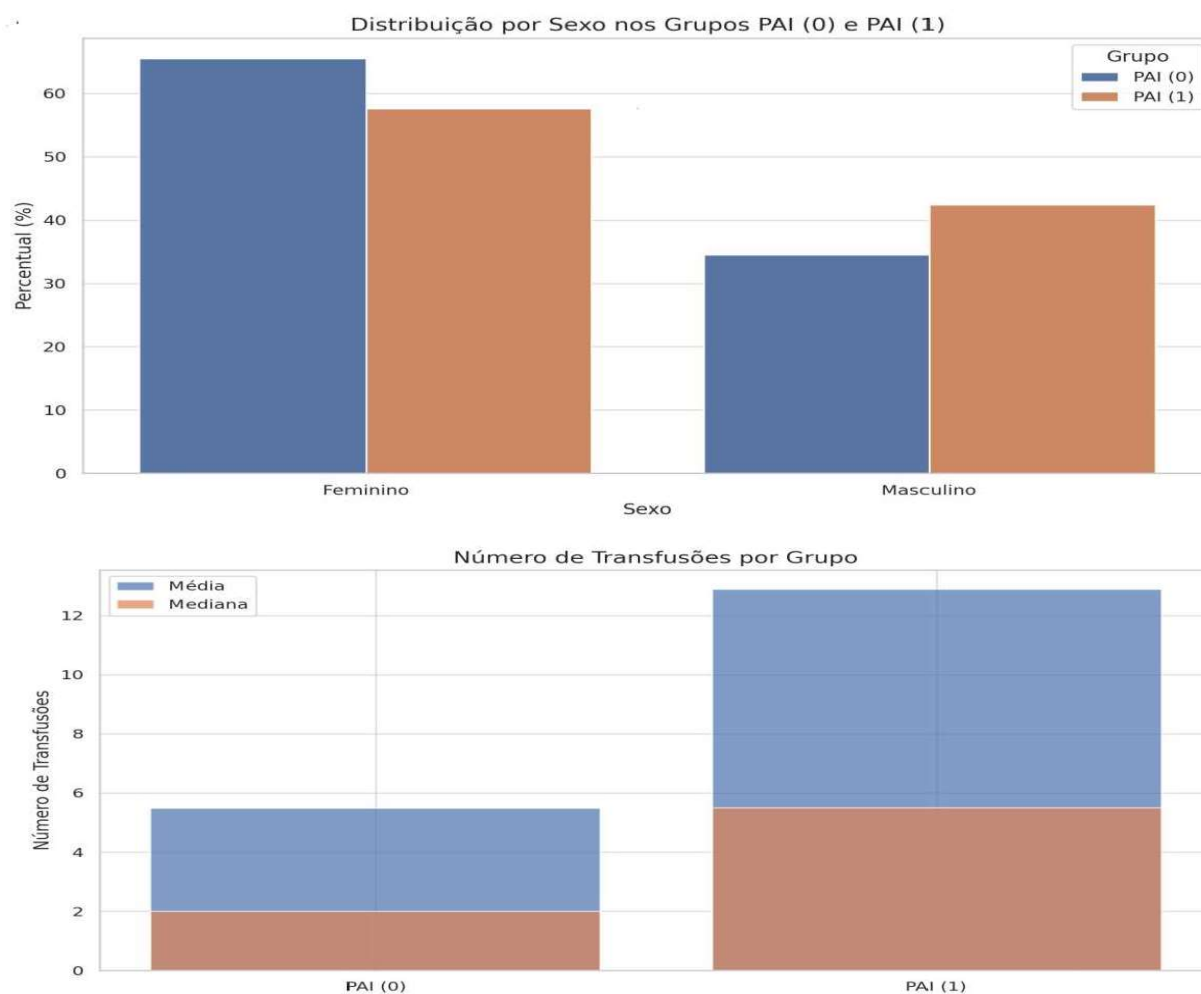
**Figura 4.** Gráfico em barra que permite visualizar, comparativamente, o impacto transfusional e a distribuição dos pacientes por sexo, masculino (M) e feminino (F) ao longo das diferentes faixas etárias, destacando a predominância de transfusões em mulheres jovens (37, 13%) e a redução progressiva com o avanço da idade.

Ao todo, contabilizou-se 1.934 transfusões realizadas em 267 pacientes com DF, destacando-se que pacientes jovens e mulheres constituem o grupo de maior demanda e exposição à hemocomponentes de concentrado de hemácias. O percentual de transfusões diminuiu significativamente a partir dos 40 anos, indicando maior concentração de procedimentos nas faixas jovens e uma possível redução no ritmo ou necessidade transfusional ao longo do tempo.

#### **Análise do número de transfusões entre o grupo aloimunizados e não aloimunizados**

Os resultados demonstraram diferença altamente significativa no número médio de transfusões entre os grupos. Pacientes do grupo PAI (1), aloimunizados, receberam em média treze (13) transfusões, enquanto aqueles do grupo PAI (0), não aloimunizados, receberam cerca de cinco (5) transfusões ao longo do acompanhamento clínico ( $p < 0,001$ ). A média foi destacada em azul e a mediana, em vermelho, de acordo com a figura 5.

A análise da variável “sexo” demonstrou ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos PAI (0) não aloimunizados e PAI (1) aloimunizados ( $p = 0,3114$ ), embora se observasse predominância feminina no grupo PAI (1) de 59% e idade média de 21 anos. Tanto indivíduos do sexo feminino quanto masculino apresentaram proporções parecidas de ocorrência de aloimunização, o que indica que o sexo biológico não constitui fator determinante isolado para o desenvolvimento de resposta imune eritrocitária.



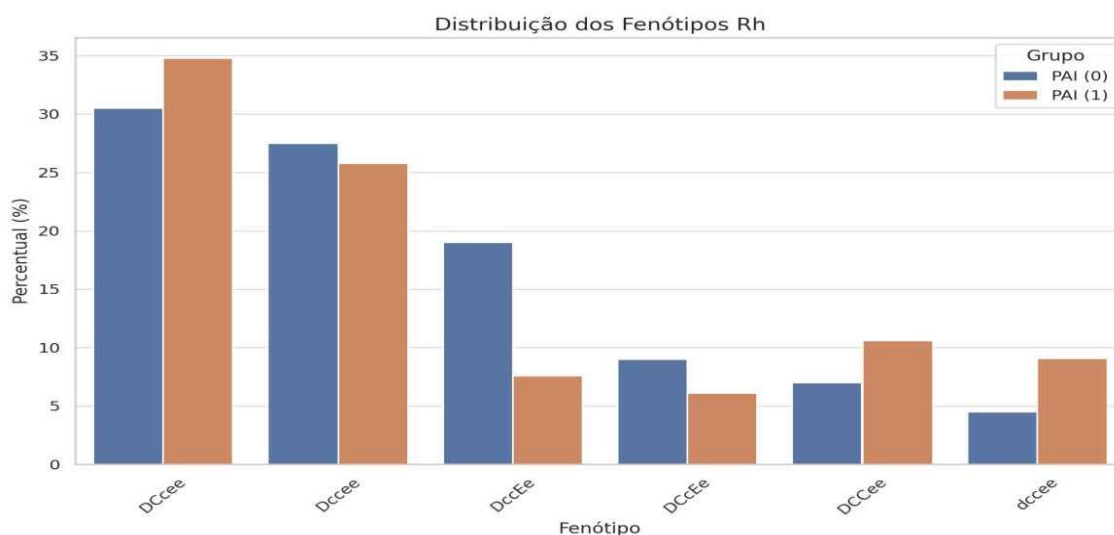
**Figura 5.** Gráfico de barras empilhadas por distribuição por sexo e número de transfusões nos grupos não aloimunizados PAI (0) e aloimunizados PAI (1), com maior exposição transfusional no grupo PAI (1) ( $p < 0,001$ ) dos pacientes com DF/HEMOSE.

### Perfis fenotípicos dos principais sistemas de grupos sanguíneos na doença falciforme

#### Sistema ABO e RH (1,2, 3,4, 5)

Na análise fenotípica antigênica do sistema ABO, mostrou a predominância do grupo Sanguineo O (55,8%), seguido dos grupos A (28,5%), B (13,5%) e AB (2,2%). Quanto ao antígeno RH1 (D), a maioria dos pacientes eram RhD positivos (92,9%).

Os fenótipos RH (1,2,3,4,5) mais comuns foram Dccee ( $R_{1r}/R_1R_o/R_o r'$ ) com frequência de 34,9% e Dccee ( $R_{or} / R_oR_o$ ) com 26,2%, onde apresentaram tendência a maior frequência de fenótipos homozigotos no grupo PAI+. Por sua vez, fenótipos como DCcEe (10,8%), DCcEE (1,5%) e DCcEe (6,2%) apareceram em menor frequência, destacando-se a heterogeneidade do sistema RH. Outros fenótipos, como DccEE (1,5%), DccEe (7,7%) e dccee (9,2%), também foram identificados, conforme a figura 6 apresentada.

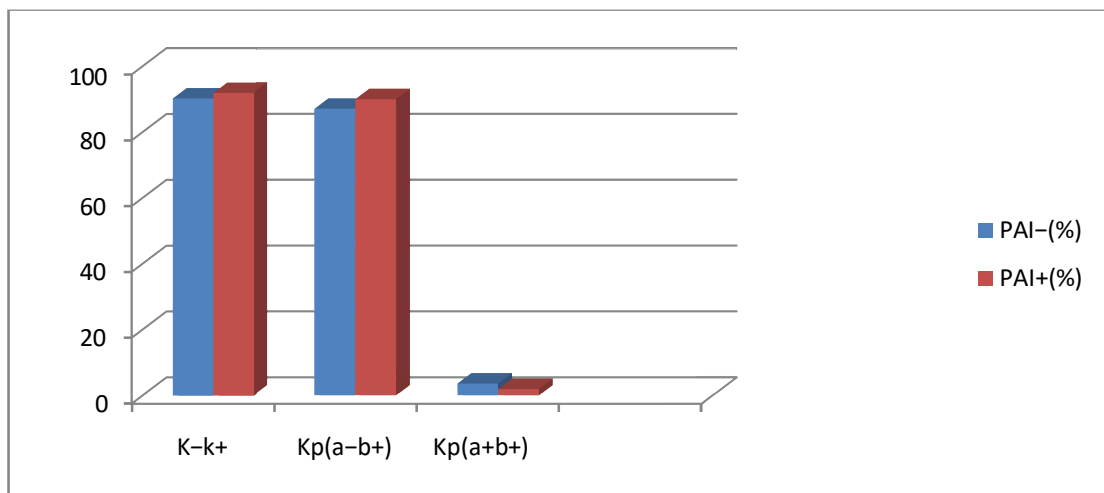


**Figura 6.** Comparação dos fenótipos Rh DCE nos grupos não aloimunizados PAI (0) e aloimunizados PAI (1), com maior prevalência dos fenótipos DCcEe e Dccee no grupo PAI (1).

### Sistema KEL (KEL1 KEL2, KEL3, KEL4)

O fenótipo KEL (-1, 2) ou (K-k+), claramente o mais predominante, com frequências próximas de 95%. Representa valores relativos alinhado com o perfil esperado da população miscigenada brasileira, na qual o antígeno KEL1 (K) apresenta em menor frequência, predominando o alelo Celano (k) ou KEL2. Já o fenótipo KEL (-3, 4) ou Kp (a-b+), entre os subtipos Kp do sistema Kell, o fenótipo Kp (a-b+) foi o segundo mais prevalente. O fenótipo duplo, KEL (3,4) ou fenótipo Kp (a+b+) foi o menos frequente, com proporção extremamente baixa tanto em PAI- quanto em PAI+, conforme apresentados pela figura 7.

Distribuição dos fenótipos do sistema KEL em pacientes com doença falciforme aloimunizados e nãoaloimunizados (PAI<sup>+</sup>/PAI<sup>-</sup>) no HEMOSE.



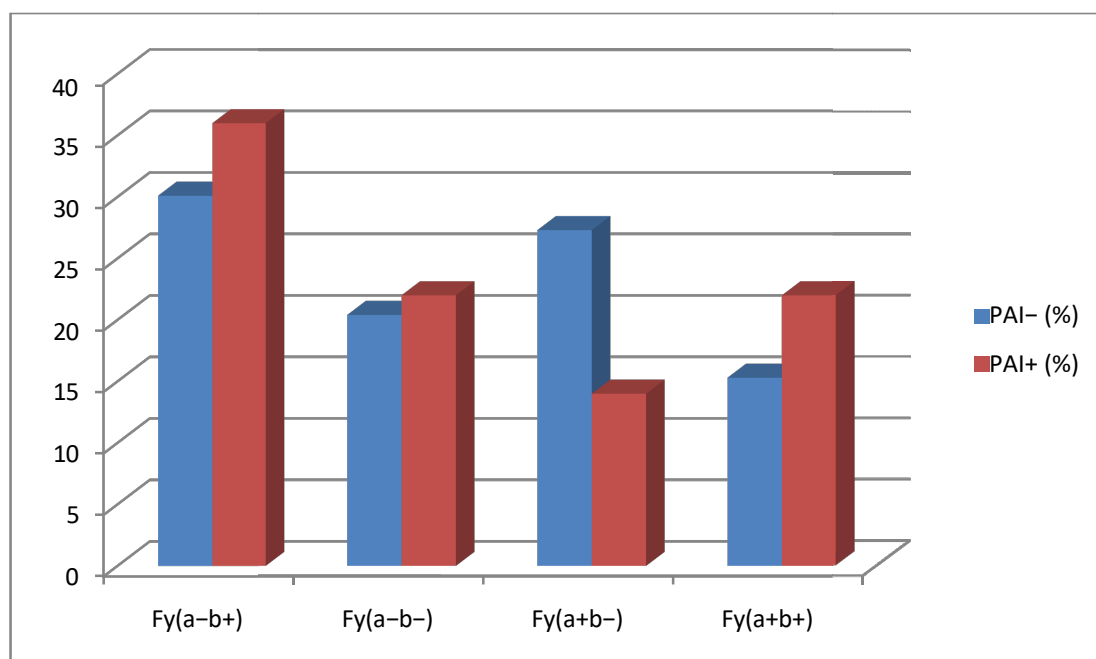
**Figura7.** Expressão prevalentes dos fenótipos KEL (K-k+) e Kp(a-b+) da população com doença falciforme.

### Sistema FY (FY1, FY2)

Os fenótipos FY (-1, 2) e FY (-1, -2) ou Fy (a-b+) e Fy (a-b-), foram os mais prevalentes, tanto no grupo PAI- e PAI<sup>+</sup>, característico de indivíduos de ascendência africana, evidenciado pela figura 6.

Pacientes com ambos os antígenos FY (1,2), ou seja, Fy (a+b+) foram identificados em menor frequência. No fenótipo FY (1, -2) ou Fy (a+b-), notou-se uma proporção maior em pacientes PAI-. Sugere-se uma menor exposição aos antígenos estranhos na compatibilidade e, consequentemente, um menor risco de aloimunização. O fenótipo duplo FY (1, 2) ou Fy (a+b+) foi menos prevalente.

Distribuição dos fenótipos do sistema FY (Duffy) em pacientes com doença Falciforme aloimunizados e não aloimunizados (PAI<sup>+</sup>/PAI<sup>-</sup>) no HEMOSE.



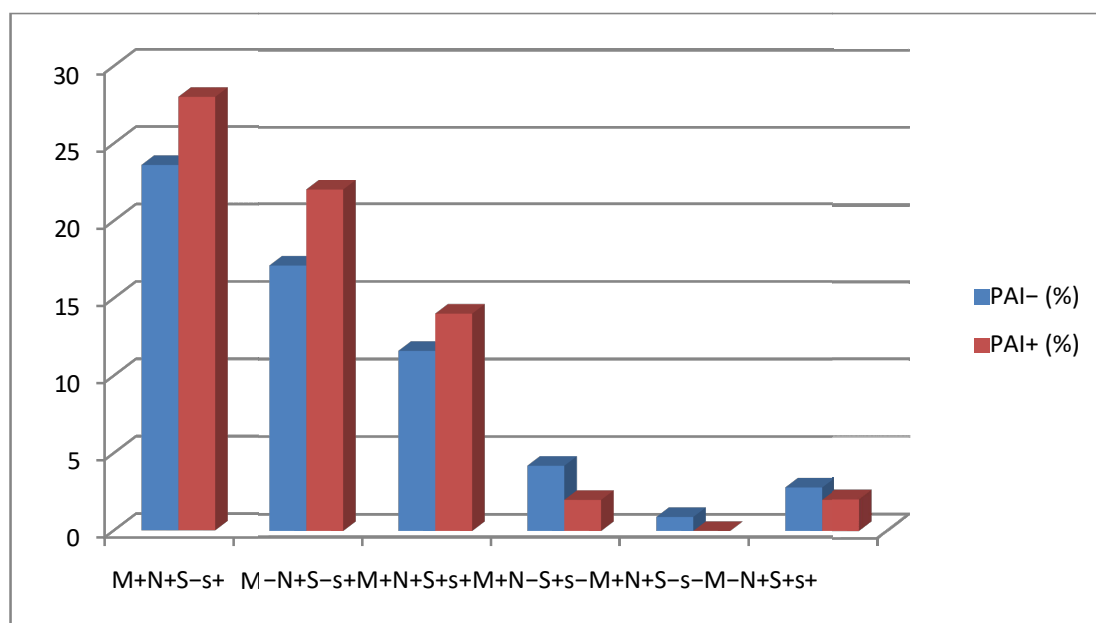
**Figura 8.** Expressão com predomínio dos fenótipos Fy (a-b-) e Fy (a-b+) da população com doença falciforme, refletindo perfil fenotípico característico de indivíduos de ascendência africana.

#### Sistema MNS(MNS1,MNS2, MNS3,MNS4)

No sistema MNS, analisou-se os antígenos MNS1, MNS2, MNS3 e MNS4 que apontou grande heterogeneidade fenotípica entre os pacientes com DF, conforme a representação da figura 8. O fenótipo MNS (1, 2, -3, 4) ou M+N+S-s+ foi o mais prevalente em ambos os grupos, representados em 24% entre PAI- e 28% entre PAI+.

O fenótipo MNS (-1, 2, -3, 4) ou M-N+S-s+ é o segundo fenótipo mais comum, correspondendo 22% do grupo PAI+. Já o fenótipo MNS (1,2,3,4) ou M+N+S+s+ aparece 11% no grupo PAI- e quase 13% em PAI+. O fenótipo MNS (1, -2, 3, -4) ou M+N-S+s-, com menor representatividade, atingiu próximo de 3% nos dois grupos, sendo discreto o aumento no grupo não aloimunizado. Também o fenótipo MNS (1, 2, -3, -4) ou M+N+S-s- é ainda menos prevalente. Por fim, o fenótipo MNS (-1, 2, 3, 4) ou M-N+S+s+ apresenta baixa representatividade, ligeiramente maior em PAI- do que PAI+.

Distribuição dos fenótipos do sistema MNS em pacientes com doença falciforme aloimunizados e não aloimunizados (PAI+ e PAI-) no HEMOSE.



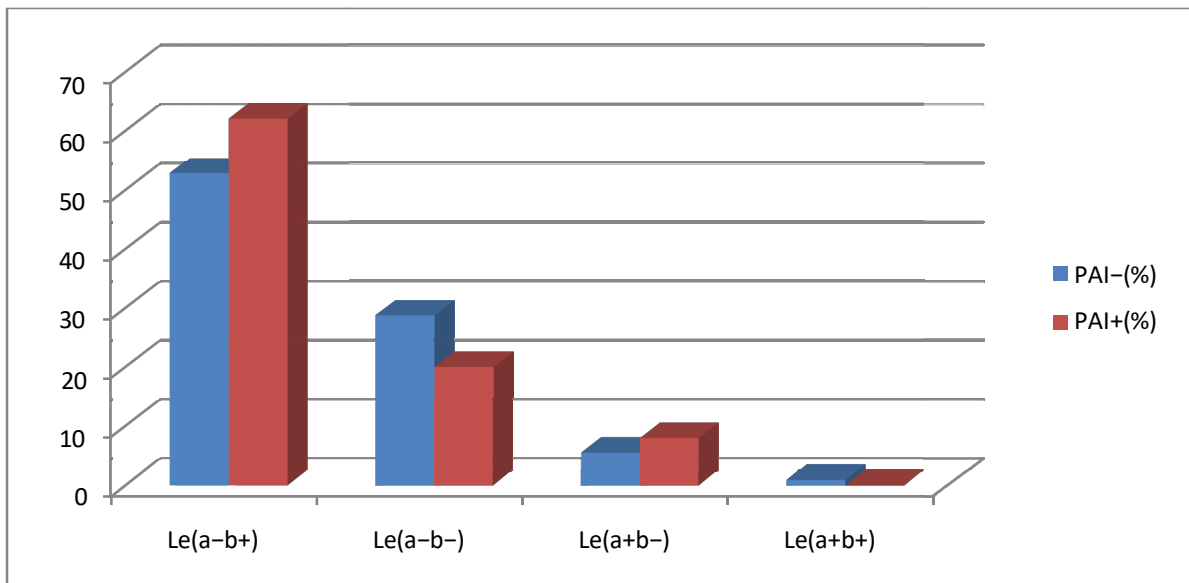
**Figura9.** Expressão com predomínio dos fenótipos M+N+S-s+, M-N+S-s+ da população com doença falciforme e com outras variações fenotípicas do sistema MNS.

### Sistema LE (LE1, LE2)

Destaca-se a prevalência do fenótipo LE (-1, 2) ou Le (a-b+), considerado como secretores de ABH, ou seja, nas suas secreções apresentam tanto as substâncias Le<sup>a</sup> e Le<sup>b</sup>. O fenótipo LE(-1,-2) ou Le (a-b-), representado como o segundo fenótipo mais prevalente, em 28% no grupo PAI- e 18% em PAI+. Como este fenótipo possui o genótipo *lele*, está associado à ausência dos genes *Se* e *Le* e são mais comuns em etnia negra, de acordo com a figura 10 apresentada.

Já o fenótipo LE(1,-2) ou Le (a+b-) apareceu com baixa frequência (5%). São considerados não-secretores de ABH e tem somente a substância Le<sup>a</sup> nas suas secreções. O fenótipo LE (1,2) ou Le (a+b+), conhecido como fenótipo secretor parcial, foi o menos representativo na amostra para ambos os grupos, com valores inferiores a 1%. É um fenótipo raro e encontrado com maior frequência em populações asiáticas, polinésios e australianos do grupo O.

Distribuição dos fenótipos do sistema LE em pacientes com aloimunizados e não aloimunizados (PAI+/PAI-) no HEMOSE.  
doença falciforme

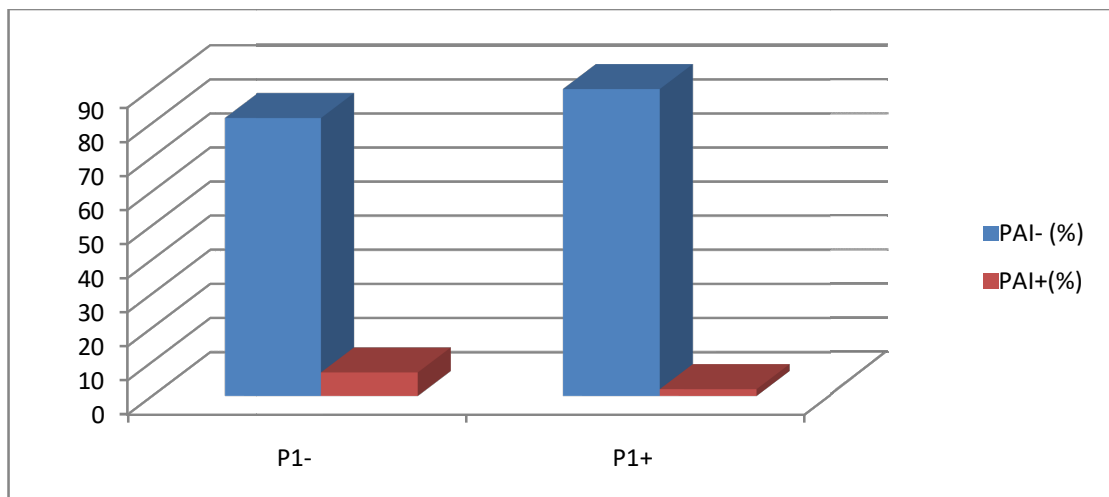


**Figura10.** Expressão com predomínio dos fenótipos Le (a-b+) e Le (a-b-),característicos de indivíduos de ascendência africana entre os pacientes com doença falciforme.

### Sistema P1PK (P1)

O fenótipo P1PK(P1+) mostrou-se predominante em ambos os grupos, com frequência acima de 85%. Isto sugere que a maioria dos pacientes analisados apresenta o antígeno P1PK(P1), característico condizente com padrões populacionais afrodescendentes e miscigenados, nos quais o antígeno P1+ é predominante. O fenótipo P1PK (P1-) apresenta baixa frequência, estando presente em menos de 5 % dos pacientes nos dois grupos.

Distribuição dos fenótipos do sistema P1PK(P1) em pacientes com doença falciforme aloimunizados e não aloimunizados (PAI+/PAI-) no HEMOSE.



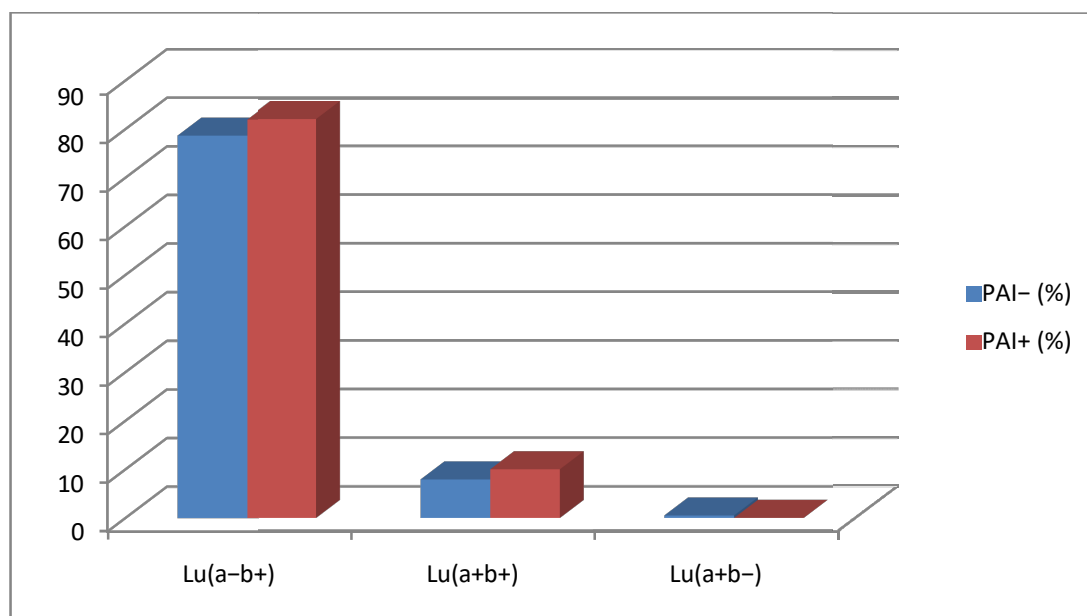
**Figura11.** Expressão prevalentes dos fenótipos P1PK (P1+) entre os pacientes com doença falciforme.

### Sistema LU (LU1, LU2)

No sistema LU (Lutheran), o fenótipo LU (-1,2) foi o mais prevalente entre ambos os grupos, representados com frequência de 75% no grupo PAI- e de 79% nos pacientes com PAI+. Essa elevada frequência reflete a predominância do antígeno LU2 ( $\text{Lu}^b$ ), presentes em população afrodescendentes e miscigenados, conforme a figura 12 apresentada.

O fenótipo duplo LU (1, 2) ou  $\text{Lu}(a+b+)$ , com presença de ambos os antígenos  $\text{Lu}^a$  e  $\text{Lu}^b$ , correspondeu a 5% dos indivíduos PAI- e pouco mais de 8% nos PAI+, indicando que a distribuição é semelhante entre os grupos. Já o fenótipo LU (1, -2) ou  $\text{Lu}(a+b-)$  foi menos prevalente, em ambos os grupos, aparecendo em menos de 1% na amostra.

Distribuição dos fenótipos do sistema LU em pacientes com doença falciforme aloimunizados e não aloimunizados (PAI+/PAI-) no HEMOSE.



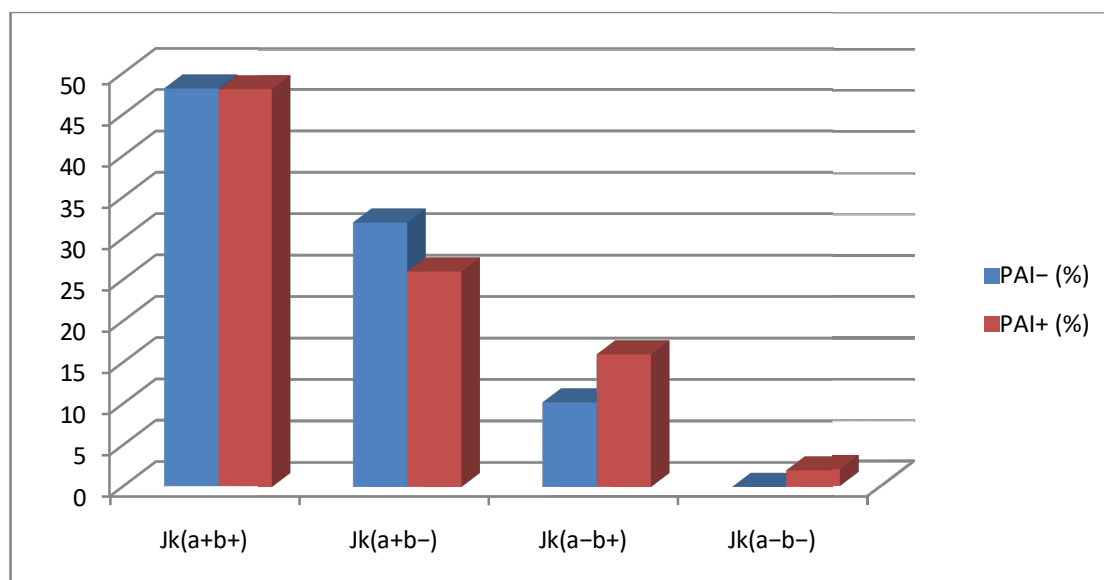
**Figura12.** Expressão com predomínio do fenótipo  $\text{Lu}(a-b+)$  entre os pacientes com doença falciforme.

### Sistema JK (JK1,JK2)

A análise dos resultados referentes ao sistema JK (Kidd), revelou que o fenótipo JK (1, 2) ou Jk(a+b+), caracterizado pela presença de ambos os antígenos Jk<sup>a</sup> e Jk<sup>b</sup>, foi o mais prevalente em ambos os grupos. Já o fenótipo JK (1, -2) ou Jk(a+b-) foi o segundo fenótipo mais frequente, predominando no grupo PAI- em relação ao grupo PAI+, conforme ilustrado na figura 9,

O fenótipo JK (-1, 2) ou Jk(a-b+) em contrapartida, ou seja, ausência de Jk<sup>a</sup> e presença isolada de Jk<sup>b</sup>, teve frequência discretamente maior entre os pacientes aloimunizados (PAI+). A configuração fenotípica JK (-1, -2) foi rara, tanto entre os grupos PAI- quanto PAI+.

Distribuição dos fenótipos do sistema JK em pacientes com doença falciforme aloimunizados e não aloimunizados (PAI+/PAI-) no HEMOSE.



**Figura 13.** Expressão com predomínio dos fenótipos Jk(a+b+) e Jk(a+b-) da população com doença falciforme e com outras variações fenotípicas do sistema JK.

### Análise étnico-fenotípico através da exposição antigênica

Observou-se a distribuição dos principais antígenos eritrocitários dos sistemas RH (1, 2, 3, 4, 5), KEL(1), MNS(3, 4), FY(1, 2), JK(1, 2) entre os doadores locais (n=1.145) e

pacientes com DF (n = 267), evidenciando diferenças relevantes quanto aos perfis antigênicos positivos e negativos entre as duas populações.

No sistema RH, o antígeno RH4 (c) apresentou elevada positividade em ambas às populações, o que reforça sua ampla distribuição populacional. Entretanto, o antígeno RH2 (C) mostrou em menor frequência positiva no grupo com DF quando comparado aos doadores, com consequente aumento da proporção de indivíduos C negativos entre os pacientes. O antígeno RH5 (e) apresentou alta positividade em ambos os grupos, aproximando-se da universalidade brasileira, enquanto o antígeno RH3 (E) exibiu baixa frequência positiva, particularmente entre os pacientes com DF, resultando em maior proporção de E negativos nesse grupo.

Em relação ao sistema FY, observou-se uma diferença marcante entre as populações. O antígeno FY1 (Fy<sup>a</sup>) apresentou menor frequência positiva nos pacientes com DF em comparação aos doadores, refletindo o padrão clássico associado à ancestralidade africana. De forma ainda mais expressiva, o antígeno FY2 (Fy<sup>b</sup>) mostrou elevada positividade entre os pacientes com DF, contrastando com uma proporção menor entre os doadores.

No sistema JK, os antígenos JK(1,2) ou Jk<sup>a</sup>eJk<sup>b</sup> apresentaram diferenças importantes. O antígeno Jk<sup>a</sup> mostrou com maior frequência positiva entre os pacientes com DF quando comparado aos doadores, enquanto o Jk<sup>b</sup> exibiu padrão inverso, com menor positividade no grupo falcêmico.

Quanto ao sistema KEL, o antígeno KEL1 (K) apresentou baixa frequência positiva em ambas as populações e com predominância de expressividade KEL-1 (K-negativos), tanto entre doadores quanto aos pacientes com DF. No sistema MNS, o antígeno MNS4 (s) foi prevalente em ambos os grupos, enquanto o antígeno MNS3 (S) apresentou menor frequência positiva entre os pacientes com DF e com uma proporção bem superior de antígeno S negativos.

Comparação dos principais antígenos eritrocitários entre doadores de sangue (n=1145) e pacientes com doença falciforme (n=267) /HEMOSE. Cada barra representa, para cada antígeno, a proporção de indivíduos antígenos positivos (azul) e negativos (vermelho), evidenciando diferenças marcantes no perfil fenotípico das duas populações e seu efeito na exposição transfusional, de acordo com a figura 13 apresentada.

A análise da influência étnico-fenotípico dos doadores locais em relação aos pacientes com DF, foram expressos em roscas concêntricas com suas frequências relativas para cada antígeno eritrocitário. Analisou-se a probabilidade de exposição antigênica (PEA) individual

dos pacientes com DF submetida à transfusão, através de suas frequência antigênicas eritrocitárias, divididos em círculo concêntrico mais externo, intermediário e interno:

- Círculo mais interno: constituiu a frequência de antígenos entre os doadores de sangue (fenótipo positivo para cada antígeno). Os antígenos RH4(D), RH4(c),

M

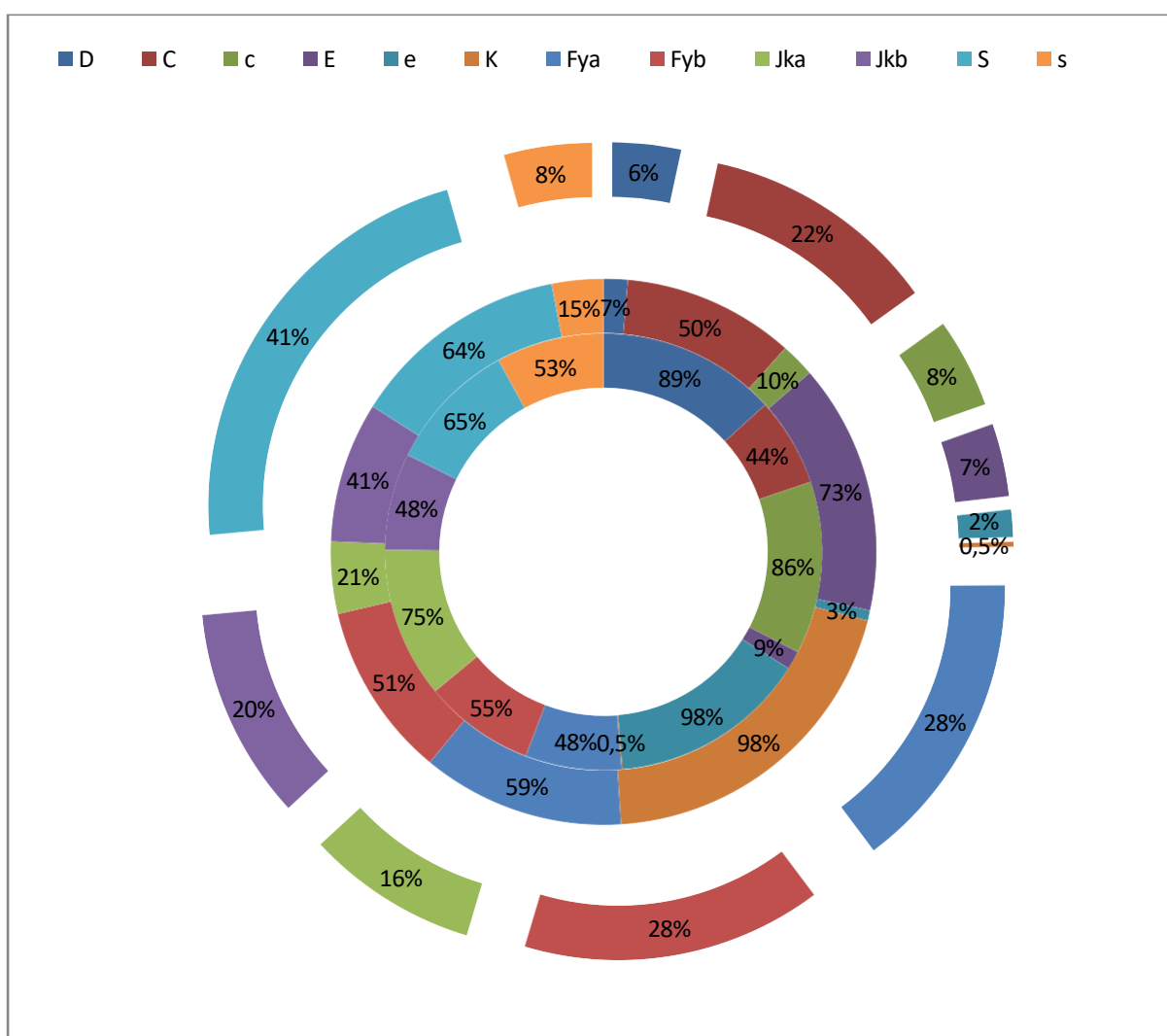
RH 5 (e), MNS3 (S), FY2 (Fy<sup>b</sup>), JK1 (Jk<sup>a</sup>) e JK2 (Jk<sup>b</sup>) estiveram presentes no intervalo de média a alta frequência desta população, o que implica maior chance de exposição desses antígenos aos receptores durante transfusões;

- Círculo intermediário: constituiu a frequência de antígenos entre os pacientes com DF (fenótipo negativo para cada antígeno). Os pacientes com DF apresentaram frequências antigênicas negativas mais altas ou equivalentes do que a população doadora, observadas em RH2 (C), RH3 (E), KEL1(K), FY1 (Fy<sup>a</sup>) e JK2(Jk<sup>b</sup>);
- Círculo mais externo: apontou a PEA (%) estimada de cada antígeno, considerando os cruzamentos dos fenótipos entre doador e receptor (DF). As maiores probabilidades de exposição observadas referiram-se aos antígenos S(0,415), Fy<sup>a</sup>(0,280), Fy<sup>b</sup>(0,279), C(0,221), Jk<sup>b</sup>(0,196) e Jk<sup>a</sup>(0,159) em ordem decrescente antígenos e as mais baixas aos K (0,005) e E (0,068).



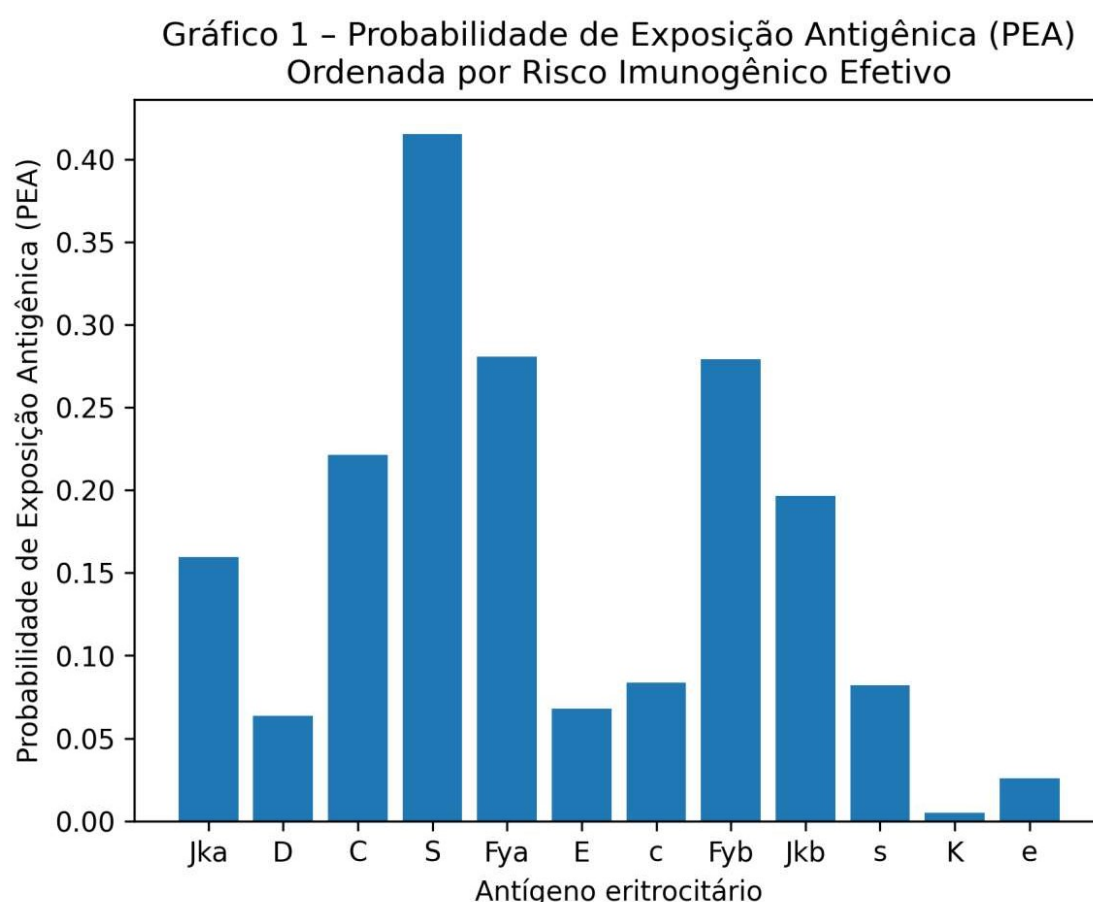
**Figura14**(networkgraph).Frequênciaantigêniceritrocitáriacomparadaentre doadores e pacientes com doença falciforme /HEMOSE.

A rosca concêntrica apresentada compõe-se de três anéis: o anel interno, representado pela frequência de cada antígeno positivo entre doadores (%). O anel intermediário mostra-se a frequência dos antígenos negativos para pacientes com doença falciforme (%). O anel externo indica-se a probabilidade de exposição ao antígeno após transfusão. Cada segmento foi identificado pelo antígeno específico e de forma colorida. Os valores percentuais são visíveis em cada setor de cada anel (interno, intermediário, externo) de modo a permitir a comparação e referência cruzada entre as três camadas de informação.



**Figura 15.** Roscas concêntricas de antígenos eritrocitários representadas pela frequência de doadores (antígenos positivos), DF (antígenos negativos) e PEA (%).

A PEA foi ordenada por risco imunogênico efetivo, onde se estabeleceu a chance estrutural de incompatibilidade entre os doadores locais e pacientes com DF/HEMOSE, conforme a figura 15 estabelecida. Observou-se que os antígenos MNS3, FY1, FY2, RH2, JK2, JK1(S, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, C, Jk<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>) apresentaram PEA elevada, indicando alto risco de exposição. Antígeno RH5(e) mostrou PEA de moderada à baixa, explicada pela alta frequência populacional. Antígeno KEL1 (K) apresentou PEA baixa, mas pode refletir em um risco imunogênico real devido a sua peculiaridade antigênica.



**Figura 16.** Probabilidade de exposição antigênica (PEA) por transfusão dos principais antígenos eritrocitários de pacientes com DF/HEMOSE. Ordenada de acordo com o risco imunogênico efetivo (RIE). A PEA foi calculada a partir da frequência de doadores positivos e receptores negativos para cada antígeno, conforme modelo de Giblett. Observa-se elevada PEA para os antígenos S, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, C, Jk<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>. Esta ordenação revela alta exposição, porém não implica necessariamente em maior risco imunogênico.

### **Análise de riscos de aloimunizações dos antígenos eritrocitários**

Para estimar a potência imunogênica dos principais antígenos eritrocitários dos pacientes com DF politransfundidos do sistema RH (1, 2, 3, 4, 5), KEL (1), MNS (3, 4), FY (1,2), JK (1,2), foram integralizadas as frequências dos antígenos de doadores de sangue e dos pacientes com DF para expor o risco imunogênico efetivo (RIE) e consequentemente de aloimunização decorrente de sua exposição transfusional. O RIE dos antígenos foi ordenado decrescente em  $Jk^a > C > S > Fy^a > E > c > Fy^b > Jk^b > s > e$ , além de serem classificados como alto, moderado e baixo potencial imunogênico:

#### **Antígeno com alto potencial imunogênico**

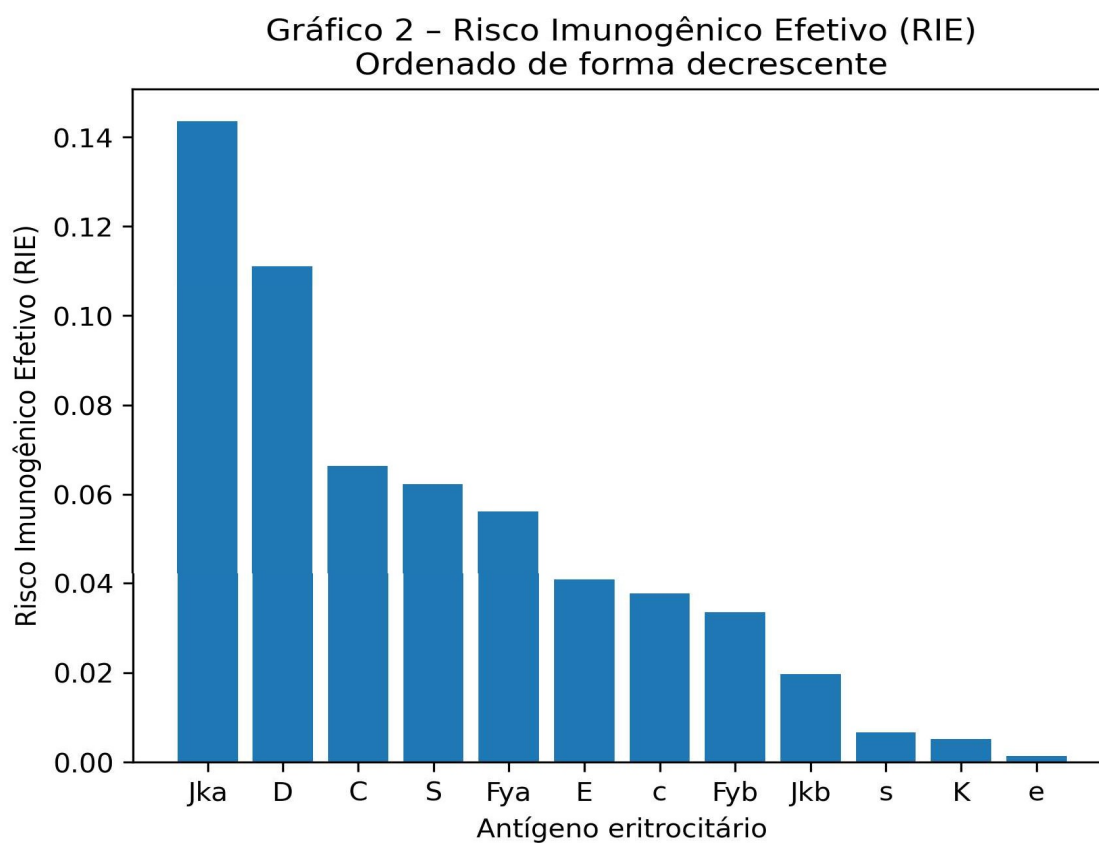
- JK1( $Jk^a$ ), RH2(C), MNS3(S), FY1( $Fy^a$ ), RH3(E), destacaram-se sendo os mais imunogênicos. Apresentaram RIE elevado,  $Jk^a$  (0, 1436), C (0, 0664), S (0, 0623),  $Fy^a$  (0, 0562), E (0, 0408).

#### **Antígeno com moderado potencial imunogênico**

- RH4(c), FY( $Fy^b$ ), JK( $Jk^b$ ) compõem-se ao grupo de moderado potencial imunogênico. Apresentaram RIE intermediário, c (0,0375),  $Fy^b$  (0,0335),  $Jk^b$  (0, 0197).

#### **Antígeno com baixo potencial imunogênico**

- MNS4(s) e RH5(e) apresentaram baixo potencial imunogênico com RIE muito baixo, s (0, 0066), e (0, 0013).



**Figura 17.** Risco imunogênico efetivo (RIE) dos principais antígenos eritrocitários de pacientes com DF/ HEMOSE. O RIE foi obtido pela multiplicação da probabilidade de exposição antigênica (PEA) e coeficiente de imunogenicidade relativo (I), baseado no modelo proposto por Stack e Tormey (2016). Antígenos JK1, RH2, MNS3, FY1, RH3, apresentaram maior imunogenicidade, mesmo quando associados a probabilidades intermediárias de exposição. Importante ressaltar e considerar que o antígeno RH1(D) e KEL1(K), embora não expresso nesta hierarquia, são altamente imunogênicos.

## 6. DISCUSSÃO

A elevada frequência de aloimunização apresentada de 24,81% no grupo PAI+ revelou que somente a fenotipagem eritrocitária estendida é insuficiente para diminuir os riscos de aloimunização e que se apoiou em consonância com estudos prévios de populações falcêmicas afro-americanas e afro-français sem a utilização da genotipagem molecular (CHOU et al., 2013; FLOCH et al., 2018; NICHOLAS et al., 2025).

Identificar os perfis fenotípicos eritrocitários prevalentes dos sistemas sanguíneos RH, KEL, FY, JK, MNS, LE, LU, P1PK e a distribuição de seus antígenos entre os pacientes politransfundidos com DF e doadores de sangue foram fundamentais para analisar a compatibilidade, correlacionando-se a um doador e receptor ideal ou prever a disponibilidade de sangue compatível, com a finalidade de diminuir o risco de aloimunizações eritrocitárias (BRAND, 2021).

Os dados evidenciaram que o fenótipo DC<sup>cce</sup>(R<sup>1</sup>r / R<sup>1</sup>R<sup>o</sup>/ R<sup>o</sup>r') é o mais prevalente e seguido pelo fenótipo D<sup>cce</sup> (R<sup>o</sup>r / R<sup>o</sup>R<sup>o</sup>). Segundo CHOU et al. (2013), afirmam-se que R<sup>o</sup> (D<sup>ce</sup>) é o haplótipo mais comum e característico de indivíduos de ascendência africana. A sua presença significativa reforça que, quando estes perfis de população negra são expostos ao longo de diversas transfusões, mesmo compatibilizados com estes fenótipos prevalentes, não estão isentos de risco de aloimunização. Podem ser expostos a variantes alélicas desenvolver aloanticorpos, mesmo com aparente compatibilidade inicial. Indivíduos com fenótipo D fraco ou D parcial são responsáveis por uma parcela significativa de aloimunização, especialmente em cenários de discrepância interétnica (FLEGEL, 2009).

Constatou-se que essas expressões fenotípicas foram as responsáveis pela elevada prevalência de aloimunizações por anti-RH3 (50%) e anti-KEL1 (71,4%), além de estarem associados com outros aloanticorpos devido a elevada imunogenicidade dos antígenos RH3 e KEL1 (GASPARDI et al., 2016).

Para Floch et al. (2018), explicam-se que o antígeno KEL1, embora seja de baixa frequência na população, apresenta alta imunogenicidade e confere elevado risco quando expostos por apresentar reações hemolíticas mais severas. A presença elevada de anti-KEL1 reforça dados em outros estudos, onde apontam que o antígeno KEL1 como sendo o segundo mais imunogênico após o antígeno RH1. Doadores de sangue que expressam o antígeno KEL3 (Kp<sup>a</sup>), apesar de seu potencial menor em relação ao anti-KEL1, necessita-se de atenção especial na triagem de doadores em bancos multirraciais, pois receptores e portadores deste perfil podem ter elevado risco de aloimunização ao receber transfusões de doadores fenotipicamente diferentes.

A análise de coocorrência entre aloanticorpos revelou que a centralidade do anti-KEL1 e anti-RH3 na rede de conexões, com presença de conexões frequentes entre anti-KEL1, anti-RH3 e anti-MNS3, demonstraram que os pacientes com DF politransfundidos tendem a desenvolver múltiplos aloanticorpos, reforçando a hipótese de exposição repetida a antígenos imunogênicos e imperfeitas compatibilizações (REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012).

Além, constatou-se que ligações entre anti-RH2 e auto-RH5, assim como anti-RH4 e anti-RH3, como também com presença de anti-RH26 indicando exposições antigênicas combinadas, possivelmente relacionadas ao uso de unidade parcialmente compatível ou pela presença de variantes do sistema RH dificilmente detectadas por testes sorológicos. A genotipagem molecular se for aplicada pode constituir uma abordagem mais sensível e específica para predição da compatibilidade transfusional, sobretudo na identificação de variantes alélicas, alelos parciais, híbridos e rearranjos gênicos não detectáveis pela sorologia convencional. Embora não permita afirmar compatibilidade imunológica absoluta, representa o método mais robusto atualmente disponível para redução de discrepâncias genótipo-fenótipo e de atenuar o risco de aloimunização. Sua incorporação aos protocolos transfusionais podem ampliar significativamente a segurança hemoterápica, ao possibilitar a seleção mais precisa (CHOU et al., 2018).

Os dados ainda revelaram que evento da aloimunização relacionados ao sistema MNS foram mais comuns em pacientes submetidos a transfusões repetidas, através de compatibilizações parciais, sobretudo quando o perfil fenotípico MNS divergia dos fenótipos de doadores locais. Embora que os antígenos MNS1 (M) e MNS2 (N) foram os mais prevalentes, com frequência compatível em dados populacionais nacionais, os antígenos MNS3 (S) e MNS4 (s) apresentaram distribuições variadas, onde MNS-3 (S negativos) se destacou especialmente em pacientes com múltiplas transfusões e com maior ocorrência de aloimunização associada com aloanticorpos anti-MNS3 (-S) (HARMENING, 2019).

Para Yazdanbakhsh et al. (2012), a predominância do fenótipo FY-1 (Fy<sup>a</sup> negativo) é característico de indivíduos de ascendência africana e que revelaram uma frequência desse fenótipo ainda maior entre os aloimunizados (PAI+), levantando-se a hipótese de que indivíduos com este perfil, estiveram mais expostos às transfusões de concentrados de hemácias portadores de antígenos FY não presentes em seu próprio fenótipo, aumentando o risco de formação de aloanticorpos. Esta predominância aponta-se para uma maior vulnerabilidade a episódios de aloimunização, provavelmente pela maior discrepância antigênica frente à população de doadores não afrodescentes.

Quanto à presença isolada do antígeno Jk<sup>a</sup> e ausência de Jk<sup>b</sup>, propôs a uma menor exposição a antígenos estranhos durante as transfusões, e consequentemente, menor risco de desenvolvimento de aloanticorpos anti-JK2, indicando maior compatibilidade entre a população de doadores e receptores com DF. Aqueles que apresentaram o fenótipo JK (-1, 2), podem ter risco elevado de desenvolvimento de aloanticorpos anti-JK1. É pertinente

considerar o JK1 como antígeno de alto potencial imunogênico na seleção transfusional, além do anti-JK1(-Jka) ser de difícil detecção e poder desaparecer, aumentando risco de hemólise (DANIELS, 2022).

Os pacientes com fenótipo LE (-1, 2) não sintetizam anti-LE1 (anti-Le<sup>a</sup>), pois a estrutura do antígeno LE1 está contida dentro do epítipo do LE2, além da substância Le<sup>a</sup> presentes na saliva ou plasma que neutralizam estes aloanticorpos. O fenótipo LE (-1, -2) com a presença de ambos os antígenos ausentes podem proporcionar maior risco de aloimunização em sua maioria por anti-LE1 (anti-Le<sup>a</sup>), anti-LE2 (anti-Le<sup>b</sup>) ou também anti-Le<sup>x</sup>. O LE (1, -2) com presença isolada de Le<sup>a</sup>, pode favorecer o desenvolvimento de anti-LE2 (anti-Le<sup>b</sup>) em cenários de exposição repetida, justificando atenção especial em protocolos transfusionais (HARMENING, 2019).

O fenótipo LU (-1, 2) ou Lu (a-b+) foi o mais prevalente no sistema Lutheran, com participação limitada em aloimunizações clinicamente relevantes. No sistema P1PK, predominou o fenótipo P1PK (P1+), sem associação significativa com aloimunização (DANIELS, 2022).

Esse cenário, através da diferenciação fenotípica entre os sistemas de grupos sanguíneos mais clinicamente significantes dos pacientes com DF doadores locais, permitiu-se estimar a imunogenicidade antigênica, de modo a analisar as chances de aloimunização, o que é especialmente relevante na população sergipana com sua alta heterogeneidade genética (DINARDO et al., 2019).

Conforme explica Evers et al. (2016), o potencial imunogênico é fundamental na decisão transfusional, pois os antígenos com alta imunogenicidade representam maiores riscos de formação de aloanticorpos e, conseqüentemente, maior dificuldade futura em encontrar unidades de sangue compatíveis maior risco de reações hemolíticas. Desta forma, a imunogenicidade é um critério prioritário para a individualização e segurança transfusional de populações vulneráveis como os pacientes com DF do Nordeste do Brasil. Podem-se adotar estratégias de prevenção de aloimunização, na condução de uma fenotipagem profilática e seleção de concentrados de hemácias fenotipadas ou genotipadas. Assim, estimou-se o potencial imunogênico dos antígenos eritrocitários dos pacientes com DF politransfundidos onde Jk<sup>a</sup> > C > S > Fy<sup>a</sup> > E > c > Fy<sup>b</sup> > Jk<sup>b</sup> > s > e. Foi essencial categorizar os antígenos em faixas de risco o que se permitiu avaliar quais antígenos demandam maior rigor na triagem fenotípica, alertando para a necessidade de seleção personalizada de concentrados de hemácias específicos em situações de elevado risco e de subsidiar protocolos

hemoterápicos, direcionando atenção clínica para os doentes falcêmicos e prevenir complicações graves (STACK; TORMEY, 2016).

Destacou-se que a elevada frequência de aloimunização observada em pacientes com DF não decorre apenas do número de transfusões, mas de uma incompatibilidade estrutural entre o perfil antigênico dos doadores locais e o fenótipo eritrocitário da população falcêmica, amplificada pelo potencial imunogênico de antígenos específicos. Esses dados apontaram para uma vulnerabilidade específica dos fenótipos frente à diversidade antigênica encontrada nos doadores de sangue, reforçando-se a necessidade de atenção especial na seleção transfusional. Isto se refletiu devido à ampla miscigenação da população nordestina brasileira e risco de exposição a fenótipos incompatíveis (MOREIRA JÚNIOR et al., 1996).

Embora que os dados demográficos revelaram a ausência de diferenças estatísticas significativas quanto ao sexo e à idade entre os grupos PAI+ e PAI-, evidenciou-se que o principal fator associado à aloimunização foi o número de transfusões recebidas, conforme demonstrado pela forte correlação ( $p = 0,000000901$ ). Porém, em relação ao “sexo”, revelaram um padrão típico com maior número de transfusões na juventude, sobretudo em mulheres, seguido por diminuição progressiva com o avanço da idade. Este perfil demonstrou que o manejo da DF exige atenção especial às complicações na fase jovem-adulta. A predominância de transfusões em mulheres pode estar associada a outros fatores ou devido à maior busca por tratamento, aspectos que merecem investigação em estudos longitudinais (BARROS et al., 2024).

Essa relação confirma a hipótese de que a exposição transfusional cumulativa é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de aloanticorpos, uma vez que cada nova transfusão aumenta a probabilidade de contato com antígenos eritrocitários não presentes no fenótipo do receptor (YAZDANBAKHSI et al., 2012; FLOCH et al., 2018). Os resultados fortalecem e associam o maior número de transfusões à elevação progressiva da frequência de aloimunização e que se deve provavelmente à discrepância genotípica entre doadores (predominantemente não-afrodescentes) e receptores falcêmicos (WESTHOFF et al., 2013; BARROS et al., 2023). Tais evidências reforçam o caráter multifatorial da aloimunização, determinado principalmente por variáveis como a frequência transfusional, perfil genético e fenotípico eritrocitário, além da imunogenicidade dos antígenos (CHOU et al., 2013; LINDER, CHOU, 2021).

Logo, para reduzir os índices de aloimunizações, aprimorar o cuidado e a segurança transfusional, propõem-se mudanças nas políticas públicas com ajustes e que priorizem a

interoperabilidade voltada à integração de dados e estudos transfusionais entre a hemorrede e de outras instituições de saúde, além da implementação de técnicas moleculares e de bancos de doadores étnico-fenotípico. Neste momento, não há gestão de dados digitais com a finalidade de rastreamento de aloanticorpos, histórico transfusional e monitoramento de pacientes politransfundidos e com eventos adversos, de modo a facilitar a tomada de decisão clínica, além de reduzir custos e tempo (BROUSSE et al., 2018).

O estudo demonstrou que o paciente com DF exibe uma forte correlação com o número de transfusões associadas ao predomínio de compatibilidades parciais entre pacientes e doadores. Através de estratégias baseadas em compatibilidades utilizando a genotipagem molecular e bancos de doadores étnico-fenotípicos, simultaneamente com a captação de sangue de indivíduos de etnia negra sem traço falciforme, são fundamentais para conter o risco imunológico e otimizar a sobrevivência eritrocitária pós-transfusão (CASTILHO; DINARDO, 2018; HEMOCE, 2024).

Foram observadas algumas limitações no estudo, como a falta de informações de autodeclaração racial dos doadores de sangue ou quando havia apresentavam subjetividade e contrária a verdadeira ancestralidade. Esta informação é importante, pois determina a diversidade genética da população no estudo através de sua verdadeira ancestralidade. Para Linder e Chou (2021), a seleção adequada de unidades de sangue de doadores com perfis fenotípicos de origem étnica semelhante pode ajudar e contribuir para uma diminuição da alo sensibilização imunológica.

Estes resultados estão em consonância com achados de Noizat-Pirenne e Tournamille (2011) e de Gleadall et al. (2025), que demonstraram a influência direta da diversidade fenotípica e genotípica eritrocitária na resposta imune transfusional. Em populações ou regiões de miscigenação genética elevada, como a do Nordeste do Brasil, essa diversidade se intensifica, reforçando a necessidade de bancos de doadores fenotipados e genotipados que contemplem a representatividade étnico-genética local.

## 7. CONCLUSÕES

O estudo evidenciou que a elevada frequência de aloimunização está relacionado à alta carga transfusional e gerados pelas persistentes incompatibilidades fenotípicas antigênicas entre os pacientes com DF e de doadores de sangue disponíveis na região.

Os dados demográficos quanto ao sexo e à idade dos doentes falcêmicos revelaram ausência de diferenças significativas entre o grupo PAI+ e PAI-, destacando-se que o principal fator associado à aloimunização foi o número de transfusões recebidas ( $p < 0,001$ ).

Constatou-se que a análise étnico-fenotípico dos doadores de sangue, os antígenos MNS3(S), FY1 (Fy<sup>a</sup>), FY2 (Fy<sup>b</sup>), RH2 (C), JK2 (Jk<sup>b</sup>) e JK1 (Jk<sup>a</sup>), desta ordem, apresentaram maiores exposições antigênicas por transfusão. Porém, essa ordenação não implica necessariamente em maior risco de formação de aloanticorpos.

Estimou-se em ordem decrescente, os antígenos que apresentaram maior imunogenicidade, JK1 (Jk<sup>a</sup>) > RH2 (C) > MNS3 (S) >, FY1 (Fy<sup>a</sup>) > RH3 (E) e que eventualmente implicaram na formação e ocorrência de múltiplos aloanticorpos como anti-RH3, anti-KEL1 e anti-MNS3. Ressalta-se que o antígeno RH1(D) e KEL1(K), embora não expresso dessa hierarquia, apresentam-se também como alto potencial imunogênico.

O predomínio de fenótipos raros ou homozigotos do sistema RH como R<sup>o</sup>(C-E-) e de outros sistemas como KEL(-1,2), FY(-1,-2) ou FY(1,-2), JK(-1,2) ou JK(1,-2) e MNS(-3,4), presentes na população falcêmica, apontam-se da necessidade de doadores com perfis étnico-fenotípicos semelhantes, onde apenas a fenotipagem eritrocitária estendida é insuficiente para a isocompatibilidade e segurança transfusional, e consequentemente emerge estratégias para captação de doadores de etnia negra (pretos e pardos) sem traços falcêmicos na região nordestina.

Em suma, este estudo transcende a simples caracterização do perfil de aloimunização eritrocitária no estado de Sergipe ao validar, para a realidade do Nordeste brasileiro, um modelo de estimativa de risco imunogênico (RIE) aplicável à prática hemoterápica. Ao demonstrar sua viabilidade e reprodutibilidade em outros serviços, a pesquisa oferece uma ferramenta estratégica para a priorização racional de análise antigênica na compatibilização estendida, fortalecendo a medicina transfusional personalizada. Além disso, subsidia a formulação de políticas públicas voltadas à captação de doadores etnicamente representativos, contribuindo para maior equidade, segurança transfusional e sustentabilidade do sistema de saúde.

## 8. PRODUÇÃO ACADÊMICA

Os resultados deste estudo já foram parcialmente divulgados no HEMO 2025, Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, por meio de

apresentação de trabalho em sessão de exposição, fortalecidos pela relevância social e da visibilidade científica do estudo no Nordeste do Brasil.

Paralelamente foi inserido um trabalho de extensão, refletindo-se da necessidade e importância da isocompatibilidade na terapia transfusional de doentes falcêmicos, através da campanha para captação e seleção de doadores de sangue negro, principalmente em universidades e nas comunidades consideradas “quilombolas” da região. Através do folder informativo (figura 18, apêndice C), intitulado “Sangue negro salvam mais vidas”, representou como um modelo e de comunicação para a estratégia de marketing social.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAGBE AE, Domingos IF, Adekile AD, Blotta MHSL, Santos MNN. **Anti-inflammatory cytokines in sickle cell disease.** Mol Biol Rep. 2022 Mar;49(3):2433-2442. doi: 10.1007/s11033-021-07009-1. Epub 2022 Jan 9. PMID: 35000064.

ARDUINI GAO, Rodrigues LP, Marqui ABT de. **Mortality by sickle cell disease in Brazil.** Rev Bras Hematol Hemoter. 2017. Jan;39(1):52–6.

BARROS GDS, Leal CVF, Leite LAC, Fujimoto DE, Cançado RD. **Real-world evidence of the burden of sickle cell disease: a 5-year longitudinal study at a Brazilian reference center.** Hematol Transfus Cell Ther. 2024 Apr-Jun;46(2):161-166. doi: 10.1016/j.htct.2023.10.001. Epub 2023 Nov 26. PMID: 38307824; PMCID: PMC11150506.

BRAND, A. **How to avoid the problem of erythrocyte alloimmunization in sickle cell disease.** *ASH Education Program*, v. 2021, n. 1, p. 46-48, 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção à Triagem Neonatal: diagnóstico e atenção da doença falciforme.** Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-falciforme>. Acesso em: 18 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme no SUS.** Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 34, de 11 de junho de 2014.** Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. Diário Oficial da União, Poder Executivo, 2014.

BROUSSE V, Inusa B, Rees D. **Global burden of sickle cell disease in 2021**. *Lancet Haematol*. 2023 Oct;10(10):e792. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00239-9. PMID: 37793763.

CARNEIRO-PROIETTIABF,KellyS,Miranda TeixeiraC,SabinoEC,AlencarCS,Capuani L, Salomon Silva TP, Araujo A, Loureiro P, Máximo C, Lobo C, Flor-Park MV, Rodrigues DOW, Mota RA, Gonalez TT, Hoppe C, Ferreira JE, Ozahata M, Page GP, Guo Y, Preiss LR, Brambilla D, Busch MP, Custer B; **International Component of the NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III). Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil**. *Br J Haematol*. 2018 Sep;182(6):895-908. doi: 10.1111/bjh.15462. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30027669; PMCID: PMC8019534.

CASTILHO L, Dinardo CL. **Optimized Antigen-Matched in Sickle Cell Disease Patients: Chances and Challenges in Molecular Times - the Brazilian Way**. *Transfus Med Hemother*. 2018 Jul;45(4):258-262. doi: 10.1159/000490713. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30283275; PMCID: PMC6158589.

CHOU ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, Kameka M, Kwiatkowski JL, Pirenne F, Shi PA, Stowell SR, Thein SL, Westhoff CM, Wong TE, AkIEA. American Society of Hematology 2020 **guidelines for sickle cell disease: transfusion support**. *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):327-355. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001143. PMID: 31985807; PMCID: PMC6988392.

CHOU ST, Flanagan JM, Vege S, Luban NLC, Brown RC, Ware RE, Westhoff CM: **Whole-exome sequencing for RH genotyping and alloimmunization risk in children with sickle cell anemia**. *Blood Adv* 2017;1:1414-1422.

CHOU ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM: **High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors**. *Blood* 2013;122:1062-1071.

CHOU, S. T. et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood*, v. 122, p. 1062-1071, 2013.

CHOU, ST.Evans, Sarita, L. Coleman,D F. Friedman,M K.Westhoff, C M;**RHgenotype matching for transfusion support in sickle cell disease**.*Blood*2018; 132 (11): 1198–1207. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-851360>

CSARDIG, Nepusz T, WICKHAM H, François R, Henry L, Müller K. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.1.4. Wickham H, Henry L. tidyr: Tidy Messy Data. R package version 1.3.1. Csardi G, Nepusz T. **The igraph software package for complex network research**. InterJournal, Complex Systems 2006.

DANIELS, G. *Human Blood Groups*. 4.ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2022.

DINARDO CL, Kelly S, Dezan MR, Ribeiro IH, Castilho SL, Schimidt LC, Valgueiro MDC, Preiss LR, Custer B, Sabino EC, Westhoff CM; NHLBI **Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS)-III. Diversity of RH and transfusion support in Brazilian sickle cell disease patients with unexplained Rh antibodies**. Transfusion. 2019 Oct;59(10):3228-3235. doi: 10.1111/trf.15479. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31408202; PMCID: PMC6785370.

ELMARIAH H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, Ashley-Koch AE, Telen MJ. **Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort**. Am J Hematol. 2014 May;89(5):530-5. doi: 10.1002/ajh.23683. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24478166; PMCID: PMC3988218.

EVERS D, Middelburg RA, de Haas M, Zalpuri S, de Vooght KM, van de Kerkhof D, Visser O, Péquériau NC, Hudig F, Schonewille H, Zwaginga JJ, van der Bom JG. **Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study**. Lancet Haematol. 2016 Jun;3(6):e284-92. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30019-9. Epub 2016 May 9. PMID: 27264038.

FASANO RM, CHOU ST. **Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sickle Cell Disease, Thalassemia, and Other Transfusion Complications**. Transfus Med Rev. 2016 Oct;30(4):197-201. doi: 10.1016/j.tmr.2016.05.011. Epub 2016 May 28. PMID: 27345938.

FLEGEL WA, von Zabern I, Doescher A, Wagner FF, Strathmann KP, Geisen C, Palfi M, Písacka M, Poole J, Polin H, Gabriel C, Avent ND: **D variants at the RhD vestibule in the weak D type 4 and Eurasian D clusters**. Transfusion 2009;49:1059-1069.

FLEGEL WA. **Molecular genetics and clinical applications for RH**. Transfus Apher Sci. 2011 Feb;44(1):81-91. doi: 10.1016/j.transci.2010.12.013. Epub 2011 Jan 28. PMID: 21277262; PMCID: PMC3042511.

FLEGEL, W. A. **Homing in on D antigen immunogenicity.** *Transfusion*, v. 45, p. 466-468, 2005.

FLOCH A, Tournamille C, Chami B, Pirenne F. **Genotyping in Sickle Cell Disease Patients: The French Strategy.** *Transfus Med Hemother*. 2018 Jul;45(4):264-270. doi: 10.1159/000490858. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30283276; PMCID: PMC6158580.

FLOCH A, Viret S, Malard L, Pakdaman S, Jouard A, Habibi A, Galacteros F, François A, Pirenne F. **Eleven years of alloimmunization in 6496 patients with sickle cell disease in France who received transfusion.** *Blood Adv*. 2023 Dec 26;7(24):7608-7620. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009328. PMID: 37699002; PMCID: PMC10790094.

GASPARDI AC, Sippert EA, De Macedo MD, Pellegrino J, Costa FF, Castilho L: **Clinically relevant RHD-CE genotypes in patients with sickle cell disease and in African Brazilian donors.** *Blood Transfus Trasfus Sangu* 2016;14:449-454.

GASSNER C, Castilho L, Chen Q, Clausen FB, Denomme GA, Flegel WA, Gleadall N, Hellberg Å, Ji Y, Keller MA, Lane WJ, Ligthart P, Lomas-Francis C, Nogues N, Olsson ML, Peyrard T, Storry JR, Tani Y, Thornton N, van der Schoot E, Veldhuisen B, Wagner F, Weinstock C, Wendel S, Westhoff C, Yahalom V, Hyland CA. **International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology Report of Basel and three virtual business meetings: Update on blood group systems.** *Vox Sang*. 2022 Nov;117(11):1332-1344. doi: 10.1111/vox.13361. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121188; PMCID: PMC10680040.

GBD 2021 Sickle Cell Disease Collaborators. **Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021.** *Lancet Haematol*. 2023 Aug;10(8):e585-e599. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00118-7. Epub 2023 Jun 15. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2023 Aug;10(8):e574. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00215-6. PMID: 37331373; PMCID: PMC10390339.

GLEADALL NS, Veldhuisen B, Gollub J, Butterworth AS, Ord J, Penkett CJ, Timmer TC, Sauer CM, van der Bolt N, Brown C, Brugger K, Dilthey AT, Duarte D, Grimsley S, van den Hurk K, Jongerius JM, Luken J, Megy K, Mifflin G, Nelson CS, Prinsze FJ, Sambrook J, Simeoni I, Sweeting M, Thornton N, Trompeter S, Tuna S, Varma R, Walker MR; NIHR BioResource; Danesh J, Roberts DJ, Ouwehand WH, Stirrups KE, Rendon A, Westhoff CM, Di Angelantonio E, van der Schoot CE, Astle WJ, Watkins NA, Lane WJ. **Development and validation of a universal blood donor genotyping platform: a multinational prospective study.** *Blood Adv*. 2020 Aug 11;4(15):3495-3506. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001894. PMID: 32750130; PMCID: PMC7422129.

GLEADALL NS, Lianne Koets, Olga Shamardina, Jeremy Gollub, Aaron J Gottschalk, Orod Razeghi, Gorka Ochoa, Jonathan Stephens, Ram Varma, Jennifer Martin, Elias Allara, Colin J

Brown,James Daly, EmanueleDi Angelantonio,Shane Grimsley,W Martin Howell, Kati Hyvärinen,Ute Jentsch,Nathalie Kingston,Celina Montemayor,Celeste Moya-Valera,John Ord,JukkaPartanen,DavidJRoberts,KathleenE.Stirrups,SunithaVege,Lindsay WALKER,Andrea Harmer,Shantanu Kaushikkar,Willem H Ouwehand,C Ellen van der Schoot,Connie M Westhoff,Barbera Veldhuisen,William J Lane; **Array Genotyping of TransfusionRelevantBloodCellAntigensin6946AncestrallyDiverseSubjects.** *Blood* 2025;blood.2025028902.

HARMENING, Denise M. *Modern Blood Banking and Transfusion Practices*. 7th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2019. 669 p. ISBN 9780803668881.

HEMOCE (Centro de Hemoterapia do Ceará). **Relatório anual do programa de genotipagem eritrocitária.** Fortaleza: HEMOCE, 2024.

HENDRICKSON JE, Tormey CA, Shaz BH. **Red blood cell alloimmunization mitigation strategies.** *Transfus Med Rev.* 2014 Jul;28(3):137-44. doi: 10.1016/j.tmr.2014.04.008. Epub 2014 May 15. PMID: 24928468.

HOWARDJ.**Sicklecelldisease:whenandhowtotransfuse.***HematologyAmSocHematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):625-631. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.625. PMID: 27913538; PMCID: PMC6142434.

INUSA BP, Atoyebi W, Andemariam B, Hourani JN, Omert L. **Global burden of transfusion in sickle cell disease.** *Transfus Apher Sci.* 2023 Oct;62(5):103764. doi: 10.1016/j.transci.2023.103764. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37541800.

ISBT–INTERNATIONALSOCIETYOFBLOODTRANSFUSION.**Tableofbloodgroup antigens.**Amsterdam: ISBT,2025.Disponível em:<http://www.isbtweb.org>.

ISSITT, P. D.; ANSTEE, D. J. *Applied blood group serology*. 4. ed. Durham: Montgomery Scientific Publications, 1998.

JUDD WJ, Moulds M, Schlanser G. **Reactivity of FDA-approved anti-D reagents with partial D red blood cells.** *Immunohematology.* 2005;21(4):146-8. Erratum in: *Immunohematol.* 2006;22(1):37. PMID: 16472014.

KATO GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, Smith WR, Panepinto JA, Weatherall DJ, Costa FF, Vichinsky EP. **Sickle cell disease.** *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Mar 15;4:18010. doi: 10.1038/nrdp.2018.10. PMID: 29542687.

KIRKHAM JK, Estep JH, Weiss MJ, Rashkin SR. **Genetic Variation and Sickle Cell Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *JAMA Netw Open.* 2023 Oct 2;6(10):e2337484. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37484. PMID: 37851445; PMCID: PMC10585422.

LEITE, D. C. F., Cipolotti, R., Gurgel, R. Q., Martins Filho, P. R. S., & Lopes, G. D. (2020). **Spatial Distribution of Newborns With Sick Cell Trait in Sergipe, Brazil.** *Revista Paulista De Pediatria*, 38, e2018229. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018229>

LEVINE,P.;STETSON,R.E.**An unusual case of intragroup agglutination.***JAMA*,v.113, p. 126-127, 1939.

LINDER GE, CHOUST. **Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease.** *Haematologica*. 2021 Jul 1;106(7):1805-1815. doi: 10.3324/haematol.2020.270546. PMID: 33792218; PMCID: PMC8252926.

MCDONALD JH. **Handbook of Biological Statistics.** 3rd ed. Baltimore, MD: Sparky House Publishing; 2014.

MOREIRA JÚNIOR G, Bordin JO, Kuroda A, Kerbaux J. **Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil.** *Am J Hematol*. 1996 Jul;52(3):197-200. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199607)52:3<197:AID-AJH11>3.0.CO;2-D. PMID: 8756087.

NICHOLASS Gleadall, Lianne Koets, Olga Shamardina, Jeremy Gollub, Aaron J Gottschalk, Orod Razeghi, Gorka Ochoa, Jonathan Stephens, Ram Varma, Jennifer Martin, Elias Allara, Colin J Brown, James Daly, Emanuele Di Angelantonio, Shane Grimsley, W Martin Howell, Kati Hyvärinen, Ute Jentsch, Nathalie Kingston, Celina Montemayor, Celeste Moya-Valera, John Ord, Jukka Partanen, David J Roberts, Kathleen E. Stirrups, Sunitha Vege, Lindsay Walker, Andrea Harmer, Shantanu Kaushikkar, Willem H Ouwehand, C Ellen van der Schoot, Connie M Westhoff, Barbera Veldhuisen, William J Lane; **Array Genotyping of Transfusion Relevant Blood Cell Antigens in 6946 Ancestrally Diverse Subjects.** *Blood* 2025; blood.2025028902. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2025028902>

NOIZAT-PIRENNE F, Tournamille C: **Relevance of RH variants in transfusion of sickle cell patients.** *Transfus Clin Biol* 2011;18:527-535.

NOVELLI EM, Gladwin MT. **Crises in Sickle Cell Disease.** *Chest*. 2016 Apr;149(4):1082-93. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.016. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26836899; PMCID: PMC6637264.

NÚÑEZ AHUMADA MA, Gonzalez FP, Aros CA, Canals A, Soza LJ, Rodriguez V, Vargas C, Saa E, Castilho L. **Ethnic diversity in Chilean blood groups: A comprehensive analysis of genotypes, phenotypes, alleles and the immunogenic potential of antigens in northern, southern and central regions.** *Vox Sang*. 2024 Dec;119(12):1301-1309. doi: 10.1111/vox.13746. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39414254.

PENAS D, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy F de S, Kohlrausch F, Magno LA, Montenegro RC, Moraes MO, de Moraes ME, de Moraes MR,

OjopiEB,PeriniJA,Racciopi C,Ribeiro-Dos-SantosAK,Rios-SantosF,Romano-SilvaMA,Sortica VA, Suarez-Kurtz G. **The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected.** PLoS One. 2011 Feb 16;6(2):e17063. doi: 10.1371/journal.pone.0017063. PMID: 21359226; PMCID: PMC3040205.

PIRENNE F, Floch A, Diop S. **Alloimmunisation against red blood cells in sickle cell disease: transfusion challenges in high-income and low-income countries.** Lancet Haematol. 2023 Jun;10(6):e468-e476. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00066-2. Epub 2023Apr 13. PMID: 37060916.

REID ME, LOMAS-FRANCIS C, OLSSON ML. *The Blood Group Antigen FactsBook*. 3rd ed. Elsevier, 2012. 745 p. doi: 10.1016/B978-0-12-415849-8.00051-X.

ROSENFELD, R. **Who discovered Rh? A personal glimpse of the Levine-Wiener argument.** *Transfusion*, v. 29, p. 355-357, 1989.

SANTO AH. **Sickle cell disease related mortality in Brazil, 2000-2018.** Hematol Transfus Cell Ther. 2022 Apr-Jun;44(2):177-185. doi: 10.1016/j.htct.2020.09.154. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33371971; PMCID: PMC9123563.

SCHOLLMEYER B. **oddsratio: Odds Ratio Calculation for GAM(M)s & GLM(M)s.** R package version 2.0.1. 2022.

SERJEANT GR. **The natural history of sickle cell disease.** Cold SpringHarb Perspect Med. 2013 Oct 1;3(10):a011783. doi: 10.1101/cshperspect.a011783. PMID: 23813607; PMCID: PMC3784812.

SILVA, Thamy Caroline Souza. **Identification of variant RHD alleles, Duffy phenotypes, and the c.-67T>C variant in the GATA-1 gene in blood donors from different regions of Brazil.** 2024. 113 f. Tese (Doutorado em Hematologia) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, 2024.

SILVY M, Tournamille C, Babinet J, Pakdaman S, Cohen S, Chiaroni J, Galactéros F, Bierling P, Bailly P, Noizat-Pirenne F: **Red blood cell immunization in sickle cell disease: evidence of a large responder group and a low rate of anti-Rh linked to partial Rh phenotype.** Haematologica 2014;99:e115-117.

SINS JWR, Biemond BJ, van den Bersselaar SM, Heijboer H, Rijnveld AW, Cnossen MH, Kerkhoffs JL, van Meurs AH, von Ronnen FB, Zalpur S, de Rijke YB, Ellen van der Schoot C, de Haas M, van der Bom JG, Fijnvandraat K: **Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease.** Am J Hematol 2016;91:763-769.

SIPPERT E, Fujita CR, Machado D, Guelsin G, Gaspardi AC, Pellegrino J, Gilli S, Saad SS, Castilho L: **Variant RH alleles and Rh immunisation in patients with sickle cell disease.** Blood Transfus Trasfus Sanguine 2015;13:72-77.

STACK G, Tormey CA. **Estimating the immunogenicity of blood group antigens: a modified calculation that corrects for transfusion exposures.** Br J Haematol. 2016 Oct;175(1):154-60. doi: 10.1111/bjh.14175. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27340943.

STORRY JR, Reid ME, Fetters S, Huang C-H: **Mutations in GYPB exon 5 drive the S-s-U+(var) phenotype in persons of African descent: implications for transfusion.** Transfusion 2003;43:1738-1747.

TELLESL,MeloPHM,LechGE,DornelasLB,SampaioNZ,GerkA,CarrollM,Camargo C. **Epidemiological profile trends and cost of sickle cell disease in Brazil from 2008 to 2022.** Acta Cir Bras. 2025 Mar 31;40:e403025. doi: 10.1590/acb403025. PMID: 40172370; PMCID: PMC11960578.

TOLEDO SLO, Guedes JVM, Alpoim PN, Rios DRA, Pinheiro MB. **Sickle cell disease: Hemostatic and inflammatory changes, and their interrelation.** Clin Chim Acta. 2019 Jun;493:129-137. doi: 10.1016/j.cca.2019.02.026. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30825426.

TORMEY CA, Hendrickson JE. **Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences.** Blood. 2019 Apr 25;133(17):1821-1830. doi: 10.1182/blood-2018-08-833962. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30808636; PMCID: PMC6484385.

TORMEY CA, Stack G. **Immunogenicity of blood group antigens: a mathematical model corrected for antibody evanescence with exclusion of naturally occurring and pregnancy-related antibodies.** Blood. 2009 Nov 5;114(19):4279-82. doi: 10.1182/blood-2009-06-227793. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19713462.

WAGNER,F.F.;FLEGEL,W.A.**RHDgenedeletionoccurredintheRhesusbox.***Blood*, v. 95, p. 3662-3668, 2000.

WATANABE, A. M. **Doença falciforme no Brasil: situação atual e desafios.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 4, p. 274-278, 2007.

WEATHERALL, David J. Steinberg, Martin H. Forget, Bernard G. Higgs, Douglas R. **Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management**, 2<sup>a</sup> edition, Cambridge -United Kingdom, 2009.

WESTHOFF, C. M. **Review: The Rh blood group D antigen: Dominant, diverse, and difficult.** *Immunohematology*, v. 21, p. 155-163, 2005.

WICKHAMH,Bryan J.**readxl: ReadExcelFiles.R**packageversion1.4.3. 2023.

WICKHAM H.**ggplot2: Elegant GraphicsforDataAnalysis**.Springer-VerlagNew York; 2016.

WONG K, Lai WK, Jackson DE. **HLA Class II regulation of immune response in sickle cell diseasepatients: Susceptibility to red bloodcell alloimmunization (systematicreview and meta-analysis)**.Vox Sang.2022Nov;117(11):1251-1261.doi: 10.1111/vox.13351.Epub 2022 Sep 14. PMID: 36102140; PMCID: PMC9826043.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) – **Regional Office for África. *Regional fact sheet: sickle cell disease in África***. Brazzaville: WHO AFRO, 2024. Disponível em: <https://www.afro.who.int/publications/regional-fact-sheet-sickle-cell-disease-africa>. Acesso em: 14 ago. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ***Sickle-cell disease: fact sheet***. Genebra: WHO, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sickle-cell-disease>. Acesso em: 6 ago. 2025.

YAZDANBAKHS K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. **Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management**. Blood. 2012Jul19;120(3):528-37.doi:10.1182/blood-2011-11-327361.Epub2012May4.PMID: 22563085;PMCID:PMC3401213.

YOSHIDA K, Bohn J. **table1: Create “Table 1” to Describe Baseline Characteristics**. R package version 1.4.3. 2022.

ZACARIAS JM, Langer IB, Visentainer JE, Sell AM. **Profile of Rh, Kell, Duffy, Kidd, and Diego blood group systems among blood donors in the Southwest region of the Paraná state, Southern Brazil**. Transfus Apher Sci. 2016 Dec;55(3):302-307. doi: 10.1016/j.transci.2016.08.001. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27566949

ZAGO, Marco Antonio; PASQUINI, Ricardo; SPECTOR, Nelson; SAAD, Sara Teresinha Olalla; CALADO, Rodrigo; ROCHA, Vanderson (Orgs.). ***Tratado de Hematologia***. 2. ed.São Paulo: Atheneu, 2025.

## 10. APÊNDICE A

**Tabela 1.** Estratégias aplicadas contra a aloimunização entre EUA e Brasil

| <i>Aspectos</i>                            | <i>Estados Unidos (EUA)</i>                                                                                                                                                                                                                                         | <i>Brasil</i>                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Diversidade genética</b>             | Alta (afro-americanos, latinos, asiáticos, caucasianos)                                                                                                                                                                                                             | Muito alta (afrodescendentes, indígenas, europeus, miscigenados*)                                                                                                                          |
| <b>2. População de alto risco</b>          | Afro-americanos com DF, talassemia, doenças hematológicas                                                                                                                                                                                                           | Afro-brasileiros com DF, pacientes politransfundidos                                                                                                                                       |
| <b>3. Política Nacional de Hemoterapia</b> | Estrutura regulatória descentralizada, com diretrizes técnicas uniformes definidas pela Association for the Advancement of Blood and Biotherapies (AABB) e Food and Drug Administration (FDA). Ênfase em segurança molecular e bancos de dados interinstitucionais. | Política centralizada pelo Ministério da Saúde e ANVISA, com diretrizes do PNH – Política Nacional de Sangue e Hemoderivados e resoluções RDCs. Avanços graduais na padronização nacional. |
| <b>4. Compatibilidade Transfusional</b>    | Recomendação de <i>matching</i> estendido para pacientes falciformes e politransfundidos (sistemas RH, KEL, FY, JK, MNS). Implementação obrigatória em centros especializados.                                                                                      | Compatibilidade fenotípica limitada ao padrão ABO/RhD, com expansão parcial para C/c, E/e e K, dependendo do serviço. Matching molecular ainda não universal.                              |
| <b>5. Genotipagem molecular</b>            | Uso rotineiro de microarray e NGS para tipagem molecular. Bancos regionais integrados por rede                                                                                                                                                                      | Genotipagem em poucos hemocentros de referência como Unicamp, Fundação Pró-Sangue, Hemoce, Hemominas. Iniciativas                                                                          |

|                                            |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | nacional (RED CELL Genotyping Program).                                                                                                                                 | isolada e ausência de rede nacional unificada.                                                                                                                                       |
| 6. <b>Banco de dados étnico-fenotípico</b> | Bancos com integração de perfis genotípicos, fenotípicos e clínicos, permitindo busca automatizada de doadores compatíveis. Forte representatividade afro-americana.    | Iniciativas regionais em andamento (Hemoce, Hemominas, Hemope), mas sem banco étnico-fenotípico nacional consolidado. Representatividade afrodescendente subestimada.                |
| 7. <b>Registros de Aloimunização</b>       | Sistema nacional de vigilância transfusional (Hemovigilance Program) pela FDA e AABB. Compartilhamento de informações entre hospitais e bancos de sangue.               | Ausência de registro nacional unificado. Fragmentação de dados entre instituições e falta de interoperabilidade entre sistemas regionais.                                            |
| 8. <b>Estratégias de Prevenção</b>         | Protocolos preventivos de genotipagem pré-transfusional e triagem sistemática de aloanticorpos em pacientes de risco. Educação continuada obrigatória de profissionais. | Prevenção baseada em fenotipagem sorológica e histórico transfusional. Protocolos preventivos e rastreamento molecular ainda limitado.                                               |
| 9. <b>Tecnologias Aplicadas</b>            | Automação total de triagem molecular, uso de IA e machine learning na predição de risco imunogênico (Harvard, NIH, Blood Works).                                        | Inovações tecnológicas pontuais. Falta de incorporação sistemática de IA e bancos genéticos na rotina laboratorial.                                                                  |
| 10. <b>Formação e Pesquisa</b>             | Programas integrados entre NIH, AABB e universidades (Yazdanbakhsh et al., 2012; Chou et al., 2018). Investimentos contínuos em pesquisa translacional e bancos         | Pesquisas em expansão em universidades federais e hemocentros (Castilho et al., 2021; Zacarias et al., 2016), porém dependentes de financiamento público e cooperação internacional. |

|                                                   |                                                                                                              |                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | multicêntricos.                                                                                              |                                                                                                                                                           |
| <b>11. Equidade e representatividade genética</b> | Diversificação ativa de doadores afro-americanos e latinos, com campanhas específicas e bancos comunitários. | Baixa representatividade de doadores afrodescendentes, especialmente nas regiões Norte e Nordeste. Falta de políticas específicas de inclusão fenotípica. |
| <b>12. Desafios atuais</b>                        | Manter integração entre redes de dados e reduzir custos de genotipagem em larga escala.                      | Necessidade de infraestrutura laboratorial, capacitação técnica e informatização nacional da hemorrede.                                                   |

**Legenda:** miscigenados\* (ancestralidade tri-racial, de acordo com o projeto DNA do Brasil e com a população parda estimada em 45,3 %, IBGE /2022).

**Tabela 1.** Comparação entre Estados Unidos e Brasil quanto à diversidade genética, políticas de hemoterapia, uso de genotipagem molecular, organização de bancos étnico-fenotípicos, registros de aloimunização, destacando diferentes estratégias de prevenção contra aloimunização em pacientes com doença falciforme politransfundidos.

**Tabela 2.** Fenótipos do sistema RH (1, 2, 3, 4, 5) no grupo PAI+ através de haplótipos de Wiener e Fisher-Race

| Possíveis Haplótipos Wiener                | Haplótipos Fisher-Race | n* | % frequência |
|--------------------------------------------|------------------------|----|--------------|
| $R^2r / R^2R^0 / R^0r''$                   | DccEe                  | 4  | 6,2%         |
| $R^1 R^1 / R^1r'$                          | DCCee                  | 8  | 11,8%        |
| $R^1 R^2 / R^1r'' / R^2r' / R^2r / R^0R^Z$ | DCcEe                  | 4  | 6,2%         |
| $R^1 R^Z / R^2r'$                          | DCCEe                  | 1  | 1,5%         |
| $R^1 r / R^1R^0 / R^0r'$                   | DCcee                  | 24 | 34,9%        |
| $R^2 R^2 / R^2r''$                         | DccEE                  | 1  | 1,5%         |
| $R^2 R^Z / R^2r^y / R^2r''$                | DCcEE                  | 1  | 1,5%         |
| $R^0 r / R^0R^0$                           | Dccee                  | 18 | 26,2%        |
| rr                                         | dccee                  | 6  | 9,2%         |

**Tabela 2.** O haplótipo mais prevalente foi  $R^1r / R^1R^0 / R^0r'$  (DCcee), seguido por  $R^0r / R^0R^0$  (Dccee).

Esses achados indicam forte predominância de perfis com fenótipos D positivos

com alta proporção de haplótipos R<sup>o</sup>, classicamente associados a indivíduos de ancestralidade africana, o que é consistente com a população com doença falciforme.

**Tabela 3.** Frequências dos fenótipos do sistema MNS, FY, KEL, JK, P1PK e Le no grupo PAI (0) não aloimunizado e PAI (1) aloimunizado

| <i>Sistema</i>         | <i>Fenótipo</i> | <i>PAI0(n, %)</i> | <i>PAI1(n, %)</i> |
|------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <b>MNS(1, 2, 3, 4)</b> | M+N+S-s+        | 51 (23,6%)        | 14 (28,0%)        |
|                        | M-N+S-s+        | 37 (17,1%)        | 11 (22,0%)        |
|                        | M+N+S+s+        | 25 (11,6%)        | 7 (14,0%)         |
|                        | M+N-S+s-        | 9 (4,2%)          | 1 (2,0%)          |
|                        | M+N+S-s-        | 2 (0,9%)          | 0 (0%)            |
|                        | M-N+S+s+        | 6 (2,8%)          | 1 (2,0%)          |
|                        | Outros +Missing | 86 (39,8%)        | 16 (32,0%)        |
| <b>FY(1,2)</b>         | Fy(a-b+)        | 65 (30,1%)        | 18 (36,0%)        |
|                        | Fy(a-b-)        | 44 (20,4%)        | 11 (22,0%)        |
|                        | Fy(a+b-)        | 59 (27,3%)        | 7 (14,0%)         |
|                        | Fy(a+b+)        | 33 (15,3%)        | 11 (22,0%)        |
|                        | Missing         | 15 (6,9%)         | 3 (6,0%)          |
| <b>KEL(1,2)</b>        | K-k+            | 195 (90,3%)       | 46 (92,0%)        |
|                        | Missing         | 21 (9,7%)         | 4 (8,0%)          |
| <b>KEL (3,4)</b>       | Kp(a-b+)        | 149 (69,0%)       | 39 (78,0%)        |
|                        | Kp(a-b-)        | 39 (18,1%)        | 6 (12,0%)         |
|                        | Kp(a+b+)        | 8 (3,7%)          | 1 (2,0%)          |
|                        | Missing         | 20 (9,3%)         | 4 (8,0%)          |
| <b>JK(1, 2)</b>        | Jk(a+b+)        | 104 (48,1%)       | 24 (48,0%)        |
|                        | Jk(a+b-)        | 69 (31,9%)        | 13 (26,0%)        |
|                        | Jk(a-b+)        | 22 (10,2%)        | 8 (16,0%)         |
|                        | Jk(a-b-)        | 0 (0%)            | 1 (2,0%)          |
|                        | Missing         | 21 (9,7%)         | 4 (8,0%)          |
| <b>P1PK(P1)</b>        | P1+             | 176 (81,5%)       | 45 (90,0%)        |
|                        | P1-             | 15 (6,9%)         | 1 (2,0%)          |
|                        | Missing         | 25 (11,6%)        | 4 (8,0%)          |
| <b>LE(1,2)</b>         | Le(a-b+)        | 114 (52,8%)       | 31 (62,0%)        |
|                        | Le(a-b-)        | 62 (28,7%)        | 10 (20,0%)        |
|                        | Le(a+b-)        | 12 (5,6%)         | 4 (8,0%)          |
|                        | Le(a+b+)        | 2 (0,9%)          | 0 (0%)            |
|                        | Missing         | 26 (12,0%)        | 5 (10,0%)         |
| <b>LU (1, 2)</b>       | Lu(a-b+)        | 170 (78,7%)       | 41 (82,0%)        |
|                        | Lu(a+b+)        | 17 (7,9%)         | 5 (10,0%)         |
|                        | Lu(a+b-)        | 1 (0,5%)          | 0 (0%)            |
|                        | Missing         | 28 (13,0%)        | 4 (8,0%)          |

**Legenda:** Frequência comparativa de fenótipos clinicamente relevantes dos sistemas de grupos sanguíneos MNS, Duffy (FY), Kell (KEL1/2 e KEL3/4), Kidd (JK), P1PK, Lewis(LE) e Lutheran (LU) entre pacientes não aloimunizados (PAI 0) e aqueles aloimunizados (PAI1). De modo geral, as distribuições de fenótipos foram amplamente semelhantes entre os grupos; no entanto, tendências notáveis foram observadas. No sistema MNS, os fenótipos M+N+S-s+ e M-N+S-s+ predominaram em ambos os grupos. No sistema FY, os fenótipos Fy (a-b+) e Fy (a-b-) foram frequentes, com uma proporção relativamente maior entre os pacientes aloimunizados. Como esperado, K-k+ foi extremamente prevalente no sistema KEL (1,2) em ambos os grupos (>90%). Para KEL (3,4), Kp (a-b+) foi o fenótipo mais comum. No sistema JK, Jk (a+b+) predominou, enquanto Jk (a-b-) foi raro, mas observado apenas entre indivíduos aloimunizados. O fenótipo P1+ foi altamente prevalente, particularmente em PAI 1. Os fenótipos LE foram principalmente Le(a-b+) e os fenótipos LU foram predominantemente Lu(a-b+) em ambos os grupos.

**Tabela 4.** Cálculo estimado da probabilidade de exposição antigênica (PEA) por transfusão de pacientes falcêmicos do HEMOSE

| Antígeno        | fD <sup>+</sup> | fR <sup>-</sup> | PEA(%) |
|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| D               | 89%             | 7%              | 6,35%  |
| C               | 44,10%          | 50%             | 22,13% |
| c               | 85,68%          | 10%             | 8,35%  |
| E               | 9,26%           | 73%             | 6,80%  |
| e               | 98,43%          | 3%              | 2,59%  |
| K               | 0,52%           | 98%             | 0,51%  |
| Fy <sup>a</sup> | 47,77%          | 59%             | 28,09% |
| Fy <sup>b</sup> | 55,19%          | 51%             | 27,90% |
| Jk <sup>a</sup> | 74,79%          | 21%             | 15,96% |
| Jk <sup>b</sup> | 48,19%          | 41%             | 19,67% |
| S               | 65,24%          | 64%             | 41,54% |
| s               | 53,54%          | 15%             | 8,22%  |

**Legenda:**

fD<sup>+</sup>: frequência de doadores positivos.

fR<sup>-</sup>: frequência de receptores negativos.

**Tabela 5.** Ranking de imunogenicidade e dos valores de imunogenicidade relativa dos antígenos eritrocitários obtidos a partir do modelo de estimativa publicado por Stack e Tormey (2016)

| <b>Antígeno</b> | <b>Ranking de Imunogenicidade (estimado)</b> | <b>(I)*</b>                      |
|-----------------|----------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>KEL1**</b>   | 1 (referência mais imunogênico)              | <b>1,00</b> (definido como base) |
| <b>JK1</b>      | 2                                            | 0,90                             |
| <b>LU1</b>      | 3                                            | 0,75                             |
| <b>RH3</b>      | 4                                            | 0,60                             |
| <b>P1PK</b>     | 5                                            | 0,50                             |
| <b>RH4</b>      | 6                                            | 0,45                             |
| <b>MNS1</b>     | 7                                            | 0,40                             |
| <b>LE2</b>      | 8                                            | 0,35                             |
| <b>RH2</b>      | 9                                            | 0,30                             |
| <b>LE1</b>      | 10                                           | 0,25                             |
| <b>FY1</b>      | 11                                           | 0,20                             |
| <b>MNS3</b>     | 12                                           | 0,15                             |
| <b>RH1***</b>   | -                                            | 1,75                             |
| <b>FY2</b>      | -                                            | 0,12                             |
| <b>JK2</b>      | -                                            | 0,10                             |
| <b>MNS4</b>     | -                                            | 0,08                             |
| <b>RH5</b>      | -                                            | 0,05                             |

**Legenda:**

- I\*: Coeficiente de Imunogenicidade representa o potencial relativo de um antígeno em gerar a imunização.

- Antígeno K\*\* (Kell) foi utilizado como padrão de imunogenicidade (valor = 1,00) nas estimativas absolutas e variantes relativas dos demais antígenos.

- Antígeno RH1\*\*\*(D) é apresentado externo ao ranking e não foi incluído por Stack e Tormey (2016), pois se evita exposição em Rh D-negativos por profilaxia e por ampla literatura o antígeno é altamente imunogênico, colocado acima do antígeno K em estimativas quantitativas de risco imunogênico.

**Tabela 6.** Cálculo estimado do risco imunogênico efetivo (RIE) dos pacientes falcêmicos no HEMOSE

| <b>Antígeno</b>       | <b>PEA%</b>   | <b>Coefficiente de Imunogenicidade(I)</b> | <b>RIE=PEA× I</b> |
|-----------------------|---------------|-------------------------------------------|-------------------|
| <b>D</b>              | <b>0,0635</b> | <b>1,75</b>                               | <b>0,1112</b>     |
| <b>C</b>              | <b>0,2213</b> | <b>0,30</b>                               | <b>0,0664</b>     |
| <b>c</b>              | <b>0,0835</b> | <b>0,45</b>                               | <b>0,0375</b>     |
| <b>E</b>              | <b>0,0680</b> | <b>0,60</b>                               | <b>0,0408</b>     |
| <b>e</b>              | <b>0,0259</b> | <b>0,05</b>                               | <b>0,0013</b>     |
| <b>K</b>              | <b>0,0051</b> | <b>1,00</b>                               | <b>0,0051</b>     |
| <b>Fy<sup>a</sup></b> | <b>0,2809</b> | <b>0,20</b>                               | <b>0,0562</b>     |
| <b>Fy<sup>b</sup></b> | <b>0,2790</b> | <b>0,12</b>                               | <b>0,0335</b>     |
| <b>JK<sup>a</sup></b> | <b>0,1596</b> | <b>0,90</b>                               | <b>0,1436</b>     |
| <b>JK<sup>b</sup></b> | <b>0,1967</b> | <b>0,10</b>                               | <b>0,0197</b>     |
| <b>S</b>              | <b>0,4154</b> | <b>0,15</b>                               | <b>0,0623</b>     |
| <b>s</b>              | <b>0,0822</b> | <b>0,08</b>                               | <b>0,0066</b>     |

Legenda:

-A ordem do RIE foi JK1>RH2>MNS3>FY1>RH3>RH4>FY2>JK2>MNS4>RH5.

-Importante ressaltar que o antígeno RH1(D) e KEL1(K), embora não expressos nessa hierarquia, são altamente imunogênicos.

**11 APÊNDICE B**

Protocolo de Estudos Imunohematológicos de Pacientes Falcêmicos

**LABORATÓRIO DE IMUNOHEMATOLOGIA DO HEMOSE**

Nº. de Ordem

**I - INSTITUIÇÃO SOLICITANTE**

Nome: \_\_\_\_\_ Sigla: \_\_\_\_\_

**II - IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ kg Sexo: ( ) F ( ) M

Matrícula/Registro: \_\_\_\_\_ Localização: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_

Diagnóstico principal: \_\_\_\_\_

**III - HISTÓRICO TRANSFUSIONAL**

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antecedentes Transfusoriais:</b><br><input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não informado<br><input type="checkbox"/> Sim Hospital: _____<br><input type="checkbox"/> Politransfundido | <b>Data da última transfusão:</b><br>_____<br><b>Reações transfusionais:</b> <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> Sim Tipo? _____ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**IV - USO DE MEDICAMENTOS**

|                                                   |                                                 |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Antibióticos: _____      | <input type="checkbox"/> Quimioterápicos: _____ |
| <input type="checkbox"/> Alfa-metildopa: _____    | <input type="checkbox"/> Outros: _____          |
| <input type="checkbox"/> Imunossupressores: _____ |                                                 |

**V - HISTÓRICO GESTACIONAL**

|                                                                      |               |                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sim | Número: _____ | Uso de Imunoglobulina Anti-RhD:<br><input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não |
| <input type="checkbox"/> Natimortos                                  | Número: _____ |                                                                                                         |

**TESTES IMUNOHEMATOLÓGICOS****VI - PAI**

| Hemácias  | Resultado   |        |      |
|-----------|-------------|--------|------|
|           | Liss/Coombs | Enzima | 4° C |
| <b>I</b>  |             |        |      |
| <b>II</b> |             |        |      |
| <b>AC</b> |             |        |      |

**VII - Fenotipagem ABO /Rh(D)**

| A | B | D | Ctl | HEM. A <sub>1</sub> | HEM. B | CONCLUSÃO |
|---|---|---|-----|---------------------|--------|-----------|
|   |   |   |     |                     |        |           |

Lote: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

Lote: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

**VIII-IDENTIFICAÇÃO DE ANTICORPOS IRR**

| Hemácias | Resultado   |        |     |
|----------|-------------|--------|-----|
|          | Liss/Coombs | Enzima | 4°C |
| 1        |             |        |     |
| 2        |             |        |     |
| 3        |             |        |     |
| 4        |             |        |     |
| 5        |             |        |     |
| 6        |             |        |     |
| 7        |             |        |     |
| 8        |             |        |     |
| 9        |             |        |     |
| 10       |             |        |     |
| 11       |             |        |     |
| AC       |             |        |     |

Lote: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

Conclusão:

OBSERVAÇÃO:

**FENOTIPAGEM E RITRO CITÁRIA DO PACIENTE**

C ( ) C<sup>w</sup> ( ) c ( ) E ( ) e ( ) K ( ) M ( ) N ( )  
 S ( ) s ( ) Fy<sup>a</sup> ( ) Fy<sup>b</sup> k ( ) kp<sup>a</sup> ( ) kp<sup>b</sup> ( ) Jk<sup>a</sup> ( )  
 Jk<sup>b</sup> P1 ( ) Le<sup>a</sup> ( ) Le<sup>b</sup> Lu<sup>a</sup> ( ) Lu<sup>b</sup> ( )

**IX-TAD/IMUNOGLOBULINA E COMPLEMENTO**

| AGH | IgG | IgA | IgM | C3c | C3d |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     |     |     |

Lote: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

X-

**FENOTIPAGEM DE SISTEMAS**

Subgrupo Rh, Cw, Kell

| C | C <sup>w</sup> | c | E | e | K |
|---|----------------|---|---|---|---|
|   |                |   |   |   |   |

Lote: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

Perfil I

| P <sub>1</sub> | Le <sup>a</sup> | Le <sup>b</sup> | Lu <sup>a</sup> | Lu <sup>b</sup> | Ctl |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----|
|                |                 |                 |                 |                 |     |

Lote: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

Perfil II

| k | Kp <sup>a</sup> | Kp <sup>b</sup> | Jk <sup>a</sup> | Jk <sup>b</sup> | Ctl |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----|
|   |                 |                 |                 |                 |     |

Lote: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

Perfil III

| M | N | S | s | Fy <sup>a</sup> | Fy <sup>b</sup> | Ctl |
|---|---|---|---|-----------------|-----------------|-----|
|   |   |   |   |                 |                 |     |

Lote: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

## 12APÊNDICE C

Campanha de captação e seleção de doadores negros: Sangue negro salvam mais vidas!

### Quais são os critérios para a doação de sangue?

1. Estar bem de saúde;
2. Ter entre 16 e 69 anos de idade;
3. Pesar acima de 50 Kg;
4. Comparecer alimentado;
5. Não ter ingerido bebidas alcoólicas nas últimas 12 horas;
6. Apresentar documento de identificação oficial.



- Doe sangue regularmente;
- Informe-se sobre a doença falciforme e sua importância na doação;
- Compartilhe essa informação com amigos, familiares e comunidades, especialmente se você é negro e não tem traço falciforme.

### É simples o AGENDAMENTO para doação de sangue no HEMOSE!

Aponte a câmera do seu celular para o QR Code ou entre pelo link do HEMOSE abaixo!



**Horário atendimento:**  
segunda a sexta-feira  
das 07:30 às 17h  
telefones: (79)  
32258039 / 32258019

<https://fsph.se.gov.br/hemose/>

**CENTRO DE HEMOTERAPIA DE SERGIPE-HEMOSE**  
Av. Prof. José Bonifácio Fortes Neto, 400  
Capucho, Aracaju-SE

Ponto de referência: ao lado do Hospital de Urgência/HUSE

Referências:





Universidade Federal de Sergipe-UFS  
Centro de Hemoterapia de Sergipe-HEMOSE

### Oxente, negros fortes e arretado do Nordeste!

**Doadores negros elevam em 30-50% as chances de compatibilidade sanguínea para doentes falcêmicos.**



Quando 10 doadores negros estendem o braço, 3 vidas com doença falciforme encontram compatibilidade!

### Sangue negro salvam mais vidas!

*Sua doação pode fazer toda a diferença!*

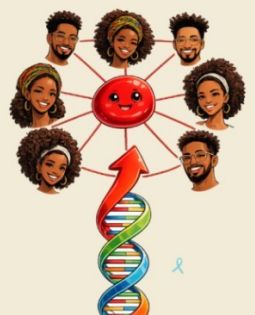
### Doe Sangue!

### MAS HÁ ESPERANÇA!



**FENOTIPAGEM ESTENDIDA/ GENOTIPAGEM ERITROCITÁRIA É COMPATIBILIDADE SEGURA**

- A terapia transfusional com a compatibilização através da fenotipagem estendida e genotipagem eritrocitária entre os falcêmicos e doadores negros, sem traços falciformes, são essenciais para prevenir e evitar várias complicações, como as aloimunizações eritrocitárias.



**FENÓTIPOS RAROS  
BANCO DE DOADORES ÉTNICO-FENOTÍPICO**

### Como posso ajudar?

**Concientize sua comunidade e familiares**

Se você é negro, quilombola ou afrodescendente, seu sangue pode ser o único compatível para alguém com doença falciforme.



Nossos descendentes! É sangue negro! São vidas negras! Somos unidos! Precisam de nós! Vamos juntos doar sangue!

### O QUE É DOENÇA FALCIFORME?

- É uma doença hereditária do sangue que produz a hemoglobina HbS, afetando a estrutura das hemácias (falcização), o transporte de oxigênio aos tecidos e a morte prematura das hemácias, ocasionando um quadro de anemia crônica.
- Afeta milhares de pessoas, causando crises de dores crônicas e danos a órgãos vitais.
- As complicações podem ser graves, incluindo problemas renais, hipertensão pulmonar, retinopatias, complicações cardíacas e até Acidente Vascular Cerebral (AVC).

### POR QUE CRISES DE DORES CRÔNICAS?



- As dores crônicas são sintomas decorrente da vaso-oclusão (bloqueio dos vasos) e que evoluem para anemia hemolítica crônica (destruição das hemácias). Podem necessitar de várias transfusões de sangue ao longo da vida, seja para tratar de situações de crises agudas ou crônicas. Porém, nem sempre conseguimos um sangue totalmente compatível, podendo gerar riscos em outras transfusões e que prejudicará ainda mais sua qualidade de vida. O sangue negro é importante por carregar as mesmas heranças e semelhanças e que elevam a compatibilidade sanguínea.

## 13 APÊNDICE D

Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE (UFS)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme no Hemocentro de Sergipe

**Pesquisador:** PRISCILA LIMA DOS SANTOS ALMEIDA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 85897525.7.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 7.392.831

**13 APÊNDICE E**

Tabelas de sistemas de grupos sanguíneos em conformidade com ISBT

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

| System |     | Antigen number |                 |      |      |      |      |          |      |      |      |      |      |
|--------|-----|----------------|-----------------|------|------|------|------|----------|------|------|------|------|------|
|        |     | 037            | 038             | 039  | 040  | 041  | 042  | 043      | 044  | 045  | 046  | 047  | 048  |
| 002    | MNS | ERIK           | Os <sup>a</sup> | ENEP | ENEH | HAG  | ENAV | MARS     | ENDA | ENEV | MNTD | SARA | KIPP |
| 004    | RH  | Evans          | ...             | Rh39 | Tar  | Rh41 | Rh42 | Crawford | Nou  | Riv  | Sec  | Dav  | JAL  |
| 006    | KEL | KHUL           | KYOR            | KEAL | KHIZ | KHOZ |      |          |      |      |      |      |      |
|        |     |                |                 |      |      |      |      |          |      |      |      |      |      |
|        |     | 049            | 050             | 051  | 052  | 053  | 054  | 055      | 056  | 057  | 058  | 059  | 060  |
| 002    | MNS | JENU           | SUMI            |      |      |      |      |          |      |      |      |      |      |
| 004    | RH  | STEM           | FPTT            | MAR  | BARC | JAHK | DAK  | LOCR     | CENR | CEST | CELO | CEAG | PARG |
|        |     |                |                 |      |      |      |      |          |      |      |      |      |      |
|        |     | 061            | 062             | 063  | 064  | 065  | 066  | 067      | 068  | 069  | 070  | 071  | 072  |
| 004    | RH  | CEVF           | CEWA            | CETW |      |      |      |          |      |      |      |      |      |

Antigens in blue have provisional status.

Antigens in bold font are antigens added 2025-05-31

§ RHAG4 was made obsolete 2018-06-02