

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

DOUGLAS SANTOS PEREIRA
GABRIEL CAMPOS FARIAS
MARIA WANESSA TEÓFILA PESSOA

**ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ANEMIA
FALCIFORME**

RECIFE/2022

DOUGLAS SANTOS PEREIRA
GABRIEL CAMPOS FARIAS
MARIA WANESSA TEÓFILA PESSOA

**ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ANEMIA
FALCIFORME**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Biomedicina do
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como
parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

P436a Pereira, Douglas Santos
Aloimunização Eritrocitária em Pacientes Diagnosticados com Anemia
Falciforme / Douglas Santos Pereira, Gabriel Campos Farias, Maria
Wanessa Teófila Pessoa. Recife: O Autor, 2022.

37 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena .

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2022.

Inclui Referências.

1. Aloanticorpos. 2. Anticorpos Irregulares. 3. Fenotipagem Eritrocitária.
4. Hemoglobinopatias. 5. Politransfundidos. I. Farias, Gabriel Campos. II.
Teófila Pessoa, Maria Wanessa. III. Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA. IV. Título.

CDU: 616-071

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me ajudado nessa trajetória, pois sem minha fé nele, eu não teria conseguido concluir este projeto de forma satisfatória. Também agradeço ao meu pai Bartolomeu Martinho, e em especial à minha mãe Dagmar Teófila que, mesmo tendo partido tão cedo, acredito que ela sempre estará me acompanhando e me incentivando a realizar os meus sonhos, pois ela tem uma enorme influência na minha vida e continuará sendo a minha maior fonte de inspiração. Ao meu namorado Breno Rodrigues por compreender meus momentos de ausência e que não deixou-me desistir, sempre esteve ao meu lado acompanhando minhas lutas desde o princípio e também contribuiu na elaboração de ideias e correções no projeto. (Maria Wanessa)

Aos meus amigos Wellyson Danrley e Evandro Júnior especialistas em imunohematologia por toda a paciência, otimismo e troca de conhecimentos. Aos meus companheiros de trabalho Severino Ramos, Dhiego Negreiros, Luana Gomes e João Felipe por toda ajuda concedida. À minha chefe Amanda Juliano por ter compartilhado conhecimentos contribuindo na elaboração do meu projeto. Também agradeço aos meus amigos André Carlos e João Victor por toda a ajuda e dedicação, e ao nosso orientador Andriu Catena por todas as críticas construtivas que nos ajudaram até a conclusão do nosso projeto. (Maria Wanessa)

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir chegar até aqui, por todas as oportunidades que foram dadas, pela força e a coragem de poder conseguir traçar esse caminho durante esses 4 anos. Aos meus pais Luciana Campos e Carlos Roberto, por todo apoio, conselhos e auxílio para poder continuar nessa jornada. A minha irmã por todo carinho e apoio, aos meus familiares pelo incentivo e confiança que foi depositada. A minha namorada Giovanna Patrícia, por todo seu otimismo e por sempre acreditar em mim. Os amigos que fiz ao decorrer de toda a graduação e em especial aos meus companheiros de TCC pois sem eles a realização desse projeto não seria possível. Por fim aos professores que conheci durante todo o trajeto e ao nosso orientador Andriu Catena pelos conselhos e cobranças realizadas na construção do trabalho. (Gabriel Campos)

Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste curso, aos meus pais e o meu irmão (Elivaldo Pereira, Clecia Faustino e Gabriel Santos) por sempre me darem o suporte e incentivo que foram essenciais para eu ser a pessoa na qual sou hoje, a minha namorada (Luana Carla) por todo apoio moral e psicológico durante o tempo em que estive na graduação. A todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho. Aos meus colegas de turma, por compartilharem comigo tantos momentos de descobertas e aprendizado e por todo o companheirismo ao longo deste percurso. (Douglas Santos)

*“Acredite em si próprio e chegará um dia em que os outros
não terão outra escolha senão acreditar com você”.*

Cynthia Kersey.

ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ANEMIA FALCIFORME

Douglas Santos Pereira

Gabriel Campos Farias

Maria Wanessa Teófila Pessoa

Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

Resumo: A aloimunização consiste na formação de anticorpos a partir do momento em que o indivíduo é exposto a antígenos conhecidos como não-próprios do organismo, que podem desencadear uma resposta imunológica envolvendo os antígenos presentes na superfície da membrana eritrocitária. Após a descoberta dos sistemas ABO e Rh, outros sistemas antigênicos eritrocitários foram descobertos, no qual destacam-se o Kell, Duffy, Kidd e MNS por serem os mais imunogênicos e clinicamente significativos mais encontrados em testes imuno-hematológicos para fins de terapia transfusional. O intuito desta revisão é abordar sobre os processos da aloimunização, assim como relatar sobre os principais sistemas de antígenos eritrocitários mais frequentes em pacientes diagnosticados com anemia falciforme. A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura com busca nas plataformas de pesquisa: Scielo, Pubmed, Science Direct, revistas eletrônicas Acta Biomédica e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os artigos foram pesquisados com data de publicação entre os anos de 2015 a 2022 e foram utilizadas palavras-chave como: Erythrocyte alloimmunization, Prevalence of Erythrocyte Alloimmunization, Erythrocyte Phenotyping, Immunohematology, Prevalência da Aloimunização, Fenotipagem Eritrocitária, Imuno-hematologia. Adotamos os seguintes critérios de inclusão: artigos em idiomas português e inglês, revisões bibliográficas, livros sobre o tema, publicações em revistas da área de hematologia, hemoterapia e terapia celular. E como critérios de exclusão: artigos por não abordarem sobre a aloimunização na anemia falciforme, duplicados, incompletos e sem data de publicação, estudos e/ou artigos em animais.

Palavras-chave: Aloanticorpos. Anticorpos Irregulares. Fenotipagem Eritrocitária. Hemoglobinopatias. Politransfundidos.

ABSTRACT

Alloimmunization consists of the formation of antibodies from the moment the individual is exposed to antigens known to be non-self of the organism, which can trigger an immune response involving the antigens present on the surface of the erythrocyte membrane. After the discovery of the ABO and Rh systems, other erythrocyte antigenic systems were discovered, in which Kell, Duffy, Kidd and MNS stand out for being the most immunogenic and clinically significant most found in immunohematological tests for the purpose of transfusion therapy. The purpose of this review is to address the processes of alloimmunization, as well as report on the main erythrocyte antigen systems most frequent in patients diagnosed with sickle cell anemia. The methodology used was a literature review with search on research platforms: Scielo, Pubmed, Science Direct, electronic journals Acta Biomédica and Virtual Health Library (BVS). The articles were searched with publication date between the years 2015 to 2022 and keywords were used such as: Erythrocyte alloimmunization, Prevalence of Erythrocyte Alloimmunization, Erythrocyte Phenotyping, Immunohematology, Prevalence of Alloimmunization, Erythrocyte Phenotyping, Immunohematology. We adopted the following inclusion criteria: articles in Portuguese and English, bibliographic reviews, books on the subject, publications in journals in the field of hematology, hemotherapy and cell therapy. And as exclusion criteria: articles for not addressing alloimmunization in sickle cell anemia, duplicated, incomplete and without publication date, studies and/or articles on animals.

Keywords: Alloantibodies. Irregular Antibodies. Erythrocyte Phenotyping. Hemoglobinopathies. Polytransfused.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF – Anemia Falciforme

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CH – Concentrado de Hemácia

Hb – Hemoglobina

HbA – Hemoglobina normal

HbAS – Traço Falciforme

HbS – Hemoglobina S

HLA – Human Leukocyte Antigen

Ht – Hematócrito

ISBT – International Society of Blood Transfusion

MS – Ministério da Saúde

PAI – Pesquisa de Anticorpos Irregulares

RTs – Reações Transfusionais

SE – Sequestro Esplênico

TAD – Teste de Antiglobulina Direta ou Coombs Direto

TMO – Transplante de Medula Óssea

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Morfologia das hemácias falciformes visualizadas no microscópio.	16
Figura 2- Pesquisa de anticorpos irregulares positiva na hemácia I e II	21
Figura 3- Fluxograma dos artigos identificados a partir de buscas nas bases de dados ..	23
Figura 4- Representação gráfica sobre os índices de morbimortalidades da anemia falciforme nas regiões brasileiras	28
Figura 5- Representação gráfica da incidência de anticorpos irregulares encontrados em pacientes com anemia falciforme.	29

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1– Relação dos sistemas de grupos sanguíneos e seus respectivos antígenos....	15
Tabela 1– Distribuição epidemiológica dos estados brasileiros com AF.....	18
Quadro 2– Síntese dos artigos selecionados.....	24

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	13
3	REFERENCIAL TEORICO	13
3.1	Hemoterapia: contexto histórico.....	13
3.2	Sistemas de grupos sanguíneos.....	14
3.3	Conceito de Hemoglobinopatia	15
3.4	Anemia falciforme	15
3.4.1	Definição e fisiopatologia.....	15
3.4.2	Manifestações clínicas	17
3.4.3	Epidemiologia	17
3.4.4	Diagnóstico e Tratamento.....	18
3.5	Aloimunização Eritrocitária	19
3.5.1	Métodos preventivos da aloimunização	20
4	DELINEAMENTO METODOLÓGICO	22
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
7	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Há uma série de variações genéticas envolvidas na síntese de proteínas que se ligam à membrana da hemácia, genes responsáveis pela combinação de antígenos na célula e, conseqüentemente, pela expressão dos sistemas eritrocitários. Além dos sistemas de grupos sanguíneos ABO e Rh serem considerados os mais importantes na medicina clínica transfusional até os dias atuais, outros sistemas (Kell, Duffy, Kidd, MNS, dentre outros) também estão inclusos, que podem ocasionar incidentes relacionados à transfusão, sejam eles imediatos ou tardios, bem como no desenvolvimento da aloimunização eritrocitária (RODRIGUES, 2015). O processo da aloimunização consiste na formação de anticorpos a partir do momento em que o indivíduo é exposto a antígenos eritrocitários alogênicos (externos) não-próprios do organismo, com fenótipos diferentes que apresentam um potencial de desencadear uma resposta imunológica (OLIVEIRA, 2016).

Conhecida também como distúrbios hereditários da hemoglobina humana, a hemoglobinopatia resulta na síntese de uma hemoglobina anormal proveniente de uma mutação adquirida nos genes alfa, beta, gama ou delta que em consequência, altera o formato das cadeias de globinas nos eritrócitos, promovendo um desequilíbrio na estrutura ou produção da hemoglobina normal, como no caso da anemia falciforme (LORENZI, 2019). A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia genética e hereditária causada por uma mutação pontual no gene da beta globina, resultando na hemoglobina S, que provoca alterações físicas e químicas nos eritrócitos, promovendo um aumento da rigidez e diminuição da deformabilidade na microcirculação e, devido a um estado de hipóxia, polimeriza-se, desenvolvendo hemácias em formato de foice ou meia-lua, também conhecido como drepanócito (MELO et al., 2018).

Os antígenos eritrocitários encontram-se exclusivamente ligados à superfície externa da membrana eritrocitária. São caracterizados como polimórficos (apresentam dois ou mais alelos) e imunogênicos, ou seja, que possuem a capacidade de conduzir a uma resposta imunológica após transfusão de sangue incompatível, durante a gravidez e em casos de transplante de órgãos e tecidos, sendo este último evento intimamente ligado à aloimunização leucocitária associado ao sistema de antígeno leucocitário humano HLA (Human leukocyte antigen) (RODRIGUES; RIBEIRO, 2021). A terapia transfusional continua sendo o principal método de tratamento da AF, sendo mais de 90% dos portadores dessa doença que já foram submetidos à transfusão de hemácias periodicamente, ou que ainda continuam recebendo a infusão pelo resto da vida (ALMEIDA, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivo geral*

Descrever os processos da aloimunização eritrocitária em pacientes diagnosticados com anemia falciforme.

2.2 *Objetivos específicos*

- Abordar sobre o processo de aloimunização que ocorre em pacientes diagnosticados com anemia falciforme;
- Relatar sobre os principais sistemas antigênicos eritrocitários;
- Elucidar a importância da realização dos exames imuno-hematológicos e da fenotipagem eritrocitária na medicina transfusional.

3 REFERENCIAL TEORICO

3.1 *Hemoterapia: contexto histórico*

Na antiguidade, a prática de transfusão sanguínea acontecia de forma heteróloga, ou seja, utilizava-se o sangue de animais em humanos. Mais tarde, descobriu-se que esses procedimentos eram acometidos por muitas falhas e, embora frequentemente acompanhadas de complicações febris, este método transfusional foi erradicado. Mais tarde, o primeiro relato de transfusão humana bem-sucedida ocorreu em 1818, quando um obstetra britânico, James Blundell, realizou uma transfusão de sangue em uma paciente com hemorragia pós-parto (ERYTRO, 2020).

O conceito de hemoterapia consiste na implantação de sangue e seus constituintes para fins terapêuticos, que sempre foi fundamental no tratamento paliativo de uma variedade de distúrbios circulatórios, sendo também utilizada em clínicas médicas, procedimentos cirúrgicos, quimioterápicos e inclusive, em situações de emergência (ALVEZ et al., 2017).

Alvez et al. (2017) afirmam que, “apesar de sua importância, e de ser uma forma de tratamento comum empregado no dia a dia, ela ainda é reconhecida por ser um procedimento complexo não isento de riscos”. E como ainda não foi implementado nenhum outro método de

substituição na medicina transfusional, têm se destacado pelo seu desenvolvimento e adoção de outros avanços tecnológicos, afim de reduzir o número de processos envolvidos na aloimunização, bem como evitar a disseminação de agentes infecto-contagiosos.

De acordo com o Conselho Regional de Biomedicina (CRBM), a regulamentação do envolvimento do biomédico na hemoterapia está consagrada na Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, que ressalta a importância de sua participação nas análises hematológicas pré e pós-transfusionais, bem como a execução de procedimentos técnicos e específicos relacionados ao processamento semi-industrial e industrial de sangue e seus hemocomponentes (CONSELHO REGIONAL DE BIOMEDICINA, 2017).

3.2 Sistemas de grupos sanguíneos

O termo “grupo sanguíneo” refere-se a um conjunto de sistemas que apresentam antígenos associados à membrana das hemácias cuja especificidade é determinada por uma série de genes que podem ser alélicos ou intimamente ligados no mesmo cromossomo (COSTA; LEONIDAS, 2022).

A superfície da membrana é revestida por lipídios, proteínas e carboidratos, que se expressam dinamicamente e possuem estruturas fluídas que conferem força e flexibilidade ao eritrócito, permitindo sua sobrevivência por quatro meses na circulação. Uma dessas estruturas refere-se à presença de material geneticamente adquirido cujos alelos são herdados de ambos os pais. (RODRIGUES, 2015).

Além do sistema de grupo sanguíneo ABO, que é o mais frequentemente utilizado na medicina transfusional, os seres humanos também podem expressar outros tipos de antígenos que podem ser classificados em uma variedade de grupos sanguíneos diferentes. Segundo pesquisas publicadas no registro oficial da Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (International Society of Blood Transfusion – ISBT), existem mais de 360 antígenos de glóbulos vermelhos atribuídos em 43 sistemas atualizados em junho de 2021 (INTERNATIONAL SOCIETY OF BLOOD TRANSFUSION, 2021).

Dentre os sistemas, os grupos Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNSs são considerados os mais importantes de acordo com o grau de imunogenicidade e significância clínica na imunohematologia, que incluem aproximadamente cerca de 243 determinantes distintos localizados na membrana eritrocitária (COSTA; LEONIDAS, 2022). O **Quadro 1** representa os principais sistemas de grupos sanguíneos e seus respectivos antígenos associados.

Quadro 1- Relação dos sistemas de grupos sanguíneos e seus respectivos antígenos.

Sistemas de grupos sanguíneos	Antígenos comuns reconhecidos
ABO	A, B, AB ou O
Rh (Rhesus)	RhD, RhCE (C/c, E/e)
MNSs	M, N, S ou s
Kell	K, k, Kpa e Kpb
Duffy	FY1 (Fya), FY2 (Fyb)
Kidd	JK1 (Jka), JK2 (Jkb)

Fonte: Elaboração dos autores (2022). Adaptado de COSTA; LEONIDAS (2022)

3.3 Conceito de Hemoglobinopatia

A hemoglobina (Hb) é uma proteína quaternária encontrada em elevada concentração no interior dos eritrócitos, que apresenta um grupo prostético (heme), contidas por moléculas de ferro que se ligam ao oxigênio (O₂) e transporta-o dos pulmões para os tecidos, sendo também responsável pela pigmentação avermelhada do sangue. Já a fração protéica está associada à globina responsável pela sua estrutura: alfa (α), beta (β), gama (γ), épsilon (ϵ) e delta (δ) (HOFFBRAND; MOSS, 2018; BORDIN; JUNIOR; COVAS, 2019).

A Hb tipo A1 ($\alpha_2\beta_2$) está presente em 95% a 98% da hemoglobina total em um indivíduo adulto. Cerca de 1,5% a 3% é relacionado ao Hb tipo A2 ($\alpha_2\delta_2$) da hemoglobina total em adultos enquanto que a Hb fetal ($\alpha_2\gamma_2$) está presente em grande quantidade durante a vida fetal, em comparação com apenas 0% a 1% em adultos. Quando ocorre um distúrbio proveniente de uma mutação adquirida nos genes alfa, beta, gama ou delta que em consequência, altera o formato das cadeias de globinas nos eritrócitos, promovendo um desequilíbrio na estrutura ou produção da hemoglobina normal, o quadro é conhecido como hemoglobinopatia (LORENZI, 2019).

Dentre as hemoglobinopatias monogênicas mais prevalentes, destaca-se a anemia falciforme (AF) caracterizada pela hemoglobina S (HbS). Ademais, as menos predominantes estão correlacionadas com a hemoglobina C (HbC), a hemoglobina D (HbD), hemoglobina fetal (HbF) e outras mais raras. Aproximadamente 1,1% dos casais no mundo todo carregam o risco de gerar uma criança portadora de uma hemoglobinopatia e 0,27% delas nascem com a hemoglobina alterada (ROSENFELD et al., 2019).

3.4 Anemia falciforme

3.4.1 Definição e fisiopatologia

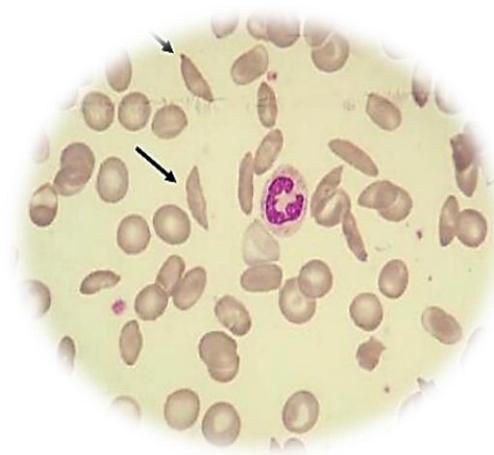
A anemia falciforme (AF), também chamada de siclemia ou drepanocitose, corresponde a um tipo de hemoglobinopatia com um padrão de herança autossômica recessiva e hereditária causada por uma alteração genética que constitui a um dos problemas mais graves de saúde

pública, caracterizada por anemia hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos que geram lesões em múltiplos sistemas e órgãos (ALMEIDA, 2018).

Os genes alfa (α) são normais, mas o beta (β) são do tipo β^S e devido a essa alteração o organismo de um portador do traço falciforme (HbAS) exibe heterozigose para a hemoglobina S (HbS) ao invés da hemoglobina normal (HbA), adquirindo o genótipo HbSA e sendo, portanto, assintomático (ALMEIDA; BERETTA, 2017). Contudo, a fisiopatologia da AF ocorre a nível molecular, desenvolve-se em indivíduos homozigóticos para a HbS, formando o genótipo HbSS, que se origina de uma mutação no cromossomo, onde a trinca de bases nitrogenadas do ácido glutâmico sofre alteração quanto à sua substituição pela valina no sexto códon da cadeia β da globina, resultando na troca da adenina (A) por timina (T) (GAG - GTG) e portanto, contribuindo na modificação estrutural dos eritrócitos (SOUZA, 2019).

Como resultado, a HbS libera O_2 mais rapidamente que a HbA e com isso, a estrutura da hemácia perde o seu formato discóide e bicôncavo, assumindo uma fisiologia lunar ou de foice alongada e rígida (**Figura 2**), fenômeno conhecido como falcização, impedindo a circulação normal das células e ocasionando na obstrução do fluxo sanguíneo (SOUZA et al., 2016). E como consequência, a HbS desoxigenada (DesoxiHbS) torna-se insolúvel e forma fibras polimerizadas, motivo pelo qual a hemoglobina modificada é conhecida como hemoglobina S, derivada da palavra inglesa “sickle”, que significa “foice” em português, também podendo ser chamada de drepanócito (ALMEIDA; BERETTA, 2017).

Figura 1- Morfologia das hemácias falciformes visualizadas no microscópio.



Fonte: Morato, 2020.

3.4.2 Manifestações clínicas

O quadro clínico da AF varia de indivíduo a indivíduo, com alguns pacientes tendo uma vida quase normal apresentando quadros benignos sem crises vaso-oclusivas, até mesmo assintomático, ao passo que outros desenvolvem sintomatologias graves da doença com frequente hospitalização, mesmo nos primeiros meses de vida, de modo que venha interferir em vários aspectos da vida cotidiana, podendo ocasionar na morte do indivíduo antes de atingir a fase adulta (SOUZA et al., 2016; SILVA, 2021).

Todavia, o paciente com drepanocitose apresenta complicações e sintomatologias característicos da doença, no entanto os processos inflamatórios estão correlacionados e acontecem de forma simultânea. Os pacientes com AF apresentam problemas no processo natural da hemostasia, onde o primeiro mecanismo está associado ao processo de vaso-oclusão, evento ocasionado pela adesão das hemácias falcizadas e dos leucócitos no endotélio vascular (por meio de forças eletrostáticas), responsável pela obstrução da circulação sanguínea nos pequenos vasos capilares, que pode causar hipóxia e infarto tecidual com necrose e formação de fibrose, sendo este último ocorrido devido à lesão dos tecidos mal perfundidos, principalmente no baço, medula óssea e placenta, além de causar dores abdominais, torácicas, musculares e ósseas (ALMEIDA; BERETTA, 2017).

Pacientes falciformes apresentam quadros de anemia hemolítica crônica, com conseqüente redução dos valores de Hb e Ht, e se manifesta por palidez, icterícia, aumento dos níveis de bilirrubina indireta, do urobilinogênio urinário e do número elevado de reticulócitos (células jovens) devido ao encurtamento da vida média dos drepanócitos que exibem níveis aumentados de imunoglobulinas ligadas em sua superfície, que permite a sinalização dos macrófagos e monócitos, que serão responsáveis pela destruição e fagocitose dessas células no meio intra e extravascular (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

A maioria das principais complicações da AF são decorrentes das alterações morfofisiológicas dos eritrócitos após sua falcização, sendo precedidas de crises aplásticas e sequestro esplênico das hemácias acumuladas no baço, que aumenta de volume agravando a anemia e a hipovolemia, assim como na diminuição das células do sistema complemento que os deixam vulneráveis à infecções subjacentes (ALMEIDA; BERETTA, 2017; NETO, 2019).

3.4.3 Epidemiologia

A AF é a doença mais comum entre as hemoglobinopatias no Brasil e no mundo, que acomete aproximadamente cerca de 3.500 (três mil e quinhentas crianças por ano) ou 1:1.200

(um para cada mil e duzentos nascidos) com essa enfermidade genética, visto que na região Norte e Nordeste possui uma maior centralização da doença. Devido à intensa miscigenação e à sua origem no continente africano, pode ser observada em cerca de 8% da população negra, que apesar da sua predominância nessa região, outras populações raciais (branca, indígena, amarela ou parda) também podem ser afetadas (PEREIRA; ROCHA, 2018; LIMA, 2021).

Acredita-se que a AF corresponde a um dos melhores exemplos de seleção natural, pois o gene da hemoglobina modificada (HbS) se manteve estável ao longo de gerações, desde que Anthony Clifford Allison descobriu, em 1954, que a HbS tem um efeito protetor contra a malária, no qual os portadores de traço falciforme em regiões da África possuem em comparação aos demais indivíduos, em virtude do formato da hemácia falcizada não ser adequada para a reprodução do *Plasmodium Falciparum* (SOUZA et al., 2016).

Com base em estudos epidemiológicos relatados por Ramos et al. (2020), houve um elevado índice de acometimento da doença com maiores incidências nos estados brasileiros representados na **Tabela 1**.

Tabela 1- Distribuição epidemiológica em alguns Estados brasileiros com AF.

Estados brasileiros	Proporção de Nascidos vivos/ano
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.300
Maranhão, Pernambuco, Minas Gerais E Goiás	1:1.400

Fonte: Elaboração dos autores (2022). Adaptado de RAMOS et al. (2020).

Observa-se na **Tabela 1** que entre alguns Estados brasileiros com maiores incidências da AF, encontra-se prevalente na Bahia, com proporção de 1:650 (um para cada seiscentos e cinquenta nascidos vivos); no Rio de Janeiro com 1:1.300 (um para cada mil e trezentos nascidos vivos); e, com um número proporcional de empate com 1:1.400 (um para cada mil quatrocentos vivos), no estado do Maranhão, Pernambuco, Minas Gerais e Goiás (RAMOS et al., 2020).

3.4.4 Diagnóstico e Tratamento

Por ser uma patologia crônica incurável, a AF pode ser tratada, porém possui

diagnóstico precoce desde o nascimento até mesmo na fase adulta. Quando combinado com a história clínica do paciente e as informações genéticas de ambos os pais, o diagnóstico desta hemoglobinopatia é de fato essencial para o tratamento e aconselhamento genético após os dois meses de idade. Os testes incluem o hemograma, triagem neonatal, teste de falcização, dosagem de Hb fetal, teste de solubilidade e eletroforese de Hb. A detecção da AF é confirmada pela identificação da HbS e sua associação com outras frações, por meio da cromatografia e ensaios moleculares considerados como padrão ouro, devido a sua alta sensibilidade e especificidade nos resultados. Desde então, os indivíduos homozigóticos diagnosticados com AF deverão ser encaminhados sob orientação médica para iniciar o tratamento precoce, afim de reduzir os quadros clínicos (ALMEIDA; BERETTA, 2017).

O tratamento com terapia transfusional continua sendo o método mais viável para os pacientes falcêmicos, cujo objetivo é minimizar a concentração da HbS em menos de 30%, para aqueles que apresentam a concentração de Hb abaixo de 8 g/dL e hematócrito abaixo de 25%, propiciando uma melhoria da capacidade de transporte de O₂ e um aumento do fluxo sanguíneo pelo sistema microcirculatório, prevenindo lesões orgânicas e minimizando a morbidade causada pela patologia associada aos riscos de complicações mais graves como o acidente vascular cerebral (AVC). Também é utilizado outros métodos que visam retardar a progressão da doença com o uso de fármacos como a hidroxiuréia e Transplante de Medula Óssea (TMO) para pacientes com indicações e doadores compatíveis (MIRANDA; MATALOBOS, 2021; SILVA, 2021; FORONI et al., 2022).

A transfusão de concentrado de hemácia (CH) é de fato crucial no tratamento da drepanocitose, porém, estudos apontam que a população politransfundida estão mais propensas a desenvolver complicações imunológicas e possíveis reações transfusionais (RTs), seja de forma imediata (durante a infusão do hemocomponente), ou tardia (24h após a transfusão), e como consequência desencadear na formação de aloanticorpos eritrocitários, além de progredir ao risco de RTs hemolíticas graves, bem como a limitação de disponibilidade de hemácias compatíveis para futuras transfusões (VIZZONI; MOREIRA, 2017; RAMOS et al., 2020; SILVA; FERREIRA, 2021).

3.5 Aloimunização Eritrocitária

A aloimunização eritrocitária corresponde a uma complicação transfusional de caráter tardio, que pode surgir em decorrência de uma transfusão incompatível, quando um receptor é submetido a uma transfusão de hemácias de um doador que apresenta fenótipos diferentes do

seu organismo. Essa exposição resulta na formação de aloanticorpos dirigidos contra antígenos presentes na membrana das hemácias de bolsas transfundidas, podendo ser detectados semanas ou meses após a infusão (BORDIN; JÚNIOR; COVAS, 2019). Muitos outros fatores podem influenciar no desenvolvimento da aloimunização, que incluem a diversidade da genética populacional, a interação antígeno-anticorpo devido ao grau de discrepância fenotípica do doador com o receptor, múltiplas transfusões e também em decorrência da doença de base (SANTOS, 2020).

Com base na incompatibilidade entre o doador e o receptor, aumenta-se a probabilidade da aloimunização, visto que as frequências dos antígenos presentes nas hemácias provêm de origem étnica. No entanto, à medida que o potencial de imunogenicidade do paciente com AF aumenta conforme novos aloanticorpos estão sendo formados, torna-se cada vez mais difícil na seleção de hemocomponentes compatíveis. No caso de pacientes que foram politransfundidos em geral, o concentrado de hemácia (CH) que não apresenta os antígenos que estão ausentes nas hemácias do receptor, permite a transfusão com menos riscos de incidentes transfusionais (SILVA, 2021).

É possível que o processo de aloimunização possa ocorrer rapidamente após o início das transfusões sem compatibilidade para os grupos Rh e Kell. Portanto, a correspondência Rh (D, C, c, E ou e) e Kell devem ser fornecidas a todos os pacientes com AF que necessitem de regime de transfusão contínua (SILVA; FERREIRA, 2021). Diante disso, o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu a portaria Nº 158, de 4 de fevereiro de 2016 no qual é regida pelo regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. O artigo 124 da Seção VI - Dos Exames de Qualificação no Sangue do Doador, recomenda a realização da fenotipagem de antígenos eritrocitários dos sistemas Rh e Kell nas amostras de sangue de doadores, com base na demanda do serviço de hemoterapia (SILVA; FERREIRA, 2021).

3.5.1 Métodos preventivos da aloimunização

Como citado anteriormente, a identificação dos aloantígenos pode ser realizado através do teste de fenotipagem eritrocitária, que é crucial no campo da imuno-hematologia, que possibilita a seleção de hemocomponentes compatíveis antigenicamente, bem como à eliminação dos antígenos irregulares positivos e a compatibilidade dos antígenos regulares negativos, evitando assim, novos episódios de aloimunização (SILVA; FERREIRA, 2021). Graças a essa tecnologia, vários hemocentros e agências transfusionais adotaram esse tipo de procedimento, reduzindo o risco de reações adversas, especialmente para aqueles que necessitam de

transfusões sanguíneas constantemente, e proporcionando uma melhor sobrevida ao paciente (MELO et al., 2018).

Com base nas informações do MS, a utilização de procedimentos especializados para o uso clínico de hemocomponentes têm aumentado nos últimos anos, mesmo que existam algumas circunstâncias em clínicas de hemoterapia que exigem cuidados adicionais durante a hemotransusão em pacientes com AF. A leucorredução/desleucocitação, irradiação, lavagem com solução salina e bolsas fenotipadas estão correlacionados a alguns desses procedimentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Vale destacar que, em casos de teste positivo da pesquisa de anticorpos irregulares (PAI), detectado em cartela Liss/Coombs, as amostras deverão ser imediatamente encaminhadas, juntamente com o histórico transfusional do paciente a um laboratório de referência mais próximo da localidade, para realização de exames mais específicos (fenotipagem/genotipagem/painel de hemácias) para que se possa identificar quais são os antígenos eritrocitários e a compatibilização para os principais antígenos do sistema Rh (C, c, E, e) e o Kell (K), além do Duffy (Fya e Fyb)), Kidd (Jka e Jkb) e MNSs para os pacientes cronicamente transfundidos a fim de prevenir a sensibilização do paciente e a ocorrência de possíveis reações transfusionais (COSTA; LEONIDAS, 2022). Na **Figura 3** observa-se a formação de grumos nos microtubos da cartela Liss/Coombs, representando uma positividade de anticorpos irregulares nas hemácias-teste (I e II), indicando a presença de aloanticorpos. Os outros pocinhos ao lado, correspondem ao Teste de Antiglobulina Direta (TAD) e Autocontrole (AC) ambos negativos, descartando a presença de auto-anticorpos.

Figura 2- Pesquisa de anticorpos irregulares positiva na hemácia I e II.



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

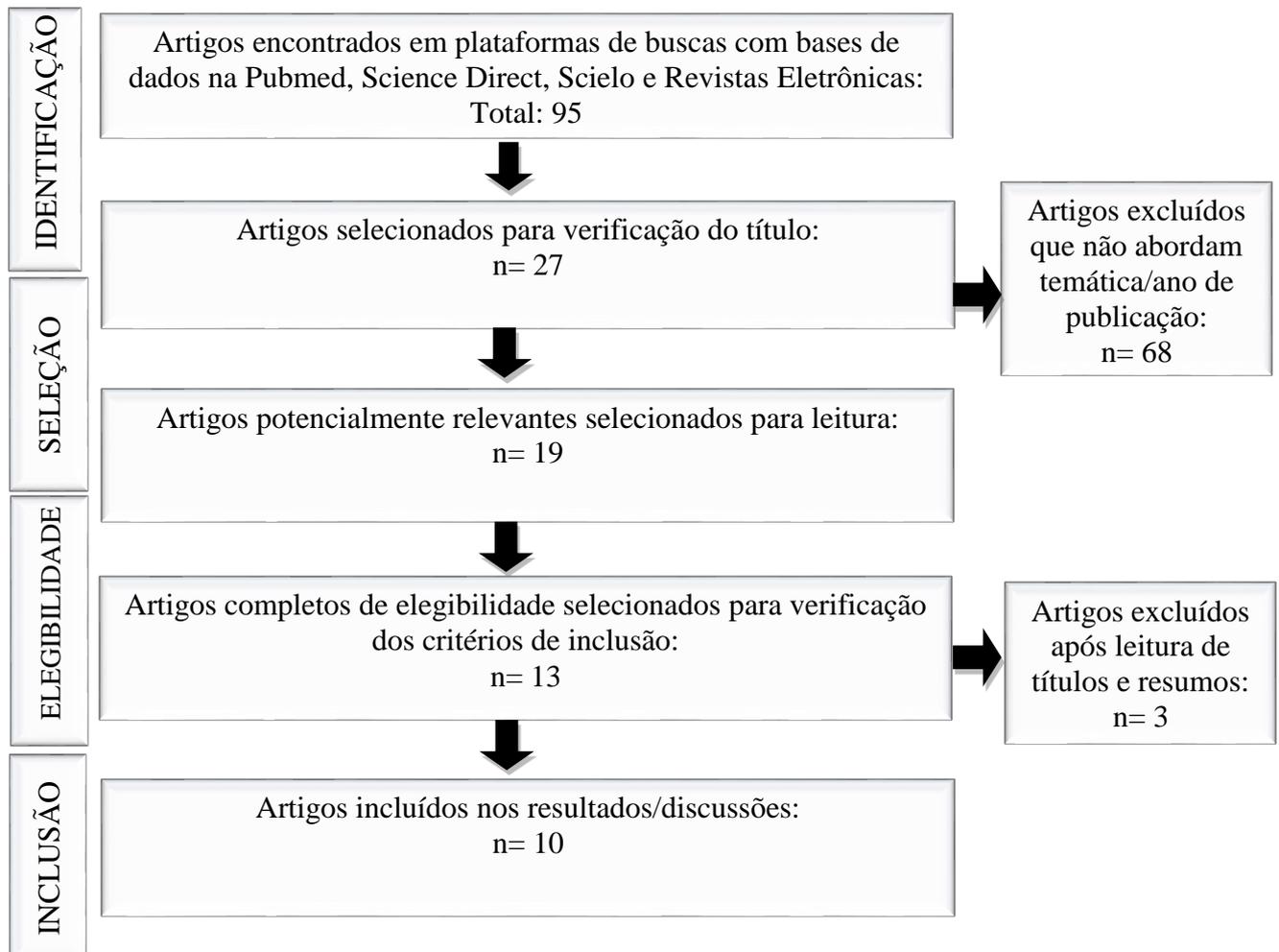
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo é baseado no levantamento de artigos científicos publicados na literatura por meio de revisões bibliográficas. Os artigos foram pesquisados com data de publicação entre os anos de 2015 a 2022 de acordo com as palavras-chave: Erythrocity alloimmunization, Prevalence of Erythrocyte Alloimmunization, Erythrocyte Phenotyping, Immunohematology, Prevalência da Aloimunização, Fenotipagem Eritrocitária e Imunohematologia, para obtenção dos resultados na língua inglesa e portuguesa por meio de buscas nas plataformas de pesquisa das seguintes bases de dados: Scielo, Pubmed, Science Direct, revistas eletrônicas Acta Biomédica e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), além de utilização de livros físicos e em formato digital. As pesquisas foram iniciadas em março de 2022.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do total de 95 trabalhos, 68 artigos foram eliminados na primeira análise por não abordarem a temática “aloimunização eritrocitária em pacientes com anemia falciforme”. Alguns desses artigos abordavam sobre casos de aloimunização na eritroblastose fetal, em pacientes onco-hematológicos, enquanto outros abordavam pesquisas em animais. Posteriormente, após uma segunda análise apurada dos artigos, foram selecionados para verificação de título 27 artigos, dos quais apenas 19 foram potencialmente relevantes ao título e selecionados para leitura. De acordo com os critérios de inclusão, foram utilizados 13 artigos que abordavam revisões bibliográficas, publicações em revistas da área de hematologia, hemoterapia e terapia celular, e 3 foram excluídos estarem duplicados, incompletos, sem data de publicação e estudos e/ou artigos em animais. Apenas 10 foram elegíveis para a obtenção dos nossos resultados e discussões. A **figura 3** trata-se do fluxograma com base nos artigos selecionados para a realização dos resultados e discussão.

Figura 3: Fluxograma dos artigos identificados a partir de buscas nas bases de dados:



O **Quadro 2** apresenta todos os estudos incluídos nos resultados e discussões, classificado de acordo com a data de publicação em ordem crescente, contendo informações sintetizadas dos artigos selecionados, tais como: autor/ano de publicação, título, objetivo e resultados obtidos.

Quadro 2 – Síntese dos artigos selecionados.

Autor/ Ano de publicação	Título	Objetivo	Resultados obtidos
SINS et al., 2016	Ocorrência precoce de aloimunização de hemácias em pacientes com doença falciforme.	Elucidar a associação entre a exposição cumulativa à transfusão, primeira aloimunização e fatores de riscos independentes.	Neste estudo, resultou-se que pacientes com idade de cinco anos ou mais em sua primeira exposição à transfusão ao longo da vida foram significativamente mais propensos a desenvolver aloanticorpos.
MARQUES, 2017	Antígenos eritrocitários e aloimunização em uma coorte de pacientes portadores de anemia falciforme.	Determinar a taxa de aloimunização e a frequência de antígenos eritrocitários em uma coorte de pacientes portadores de anemia falciforme.	No presente estudo o risco de aloimunização foi associado ao maior número de transfusões e ao diagnóstico não realizado na triagem neonatal. A idade e o sexo não foram variáveis estatisticamente significante.
CAMPBELL-LEE et al., 2018	Aloimunização de glóbulos vermelhos na doença falciforme: avaliação de protocolos de	Avaliar o protocolo transfusional de pacientes falciformes aloimunizados em dois períodos: o primeiro relacionado a aloimunizados que	Neste estudo, a menor prevalência de aloimunização ocorreu no período 2, que foi associado a um aumento do uso de hemácias com

	transfusão durante dois períodos de tempo	não receberam hemácias fenotipadas e leucorreduzidas e o segundo que receberam as bolsas fenotipicamente compatíveis e leucorreduzidas.	fenótipos compatíveis e leucorreduzidas.
MELO et al., 2018	Aloimunização eritrocitária em pacientes com anemia falciforme atendidos no Hemocentro de Caruaru, Pernambuco, Brasil.	Estabelecer a frequência da aloimunização eritrocitária em pacientes com anemia falciforme e apontar os fatores envolvidos na aloimunização.	A produção de anticorpos irregulares foi identificada em 11 pacientes, representando uma taxa de aloimunização de 34%.
PERON; SELL, 2020	Aloimunização e perfil fenotípico eritrocitário em pacientes com anemia falciforme atendidos no Hemonúcleo de Paranaíba.	Analisar a incidência de aloimunização e os fenótipos eritrocitários mais prevalentes nos pacientes de anemia falciforme atendidos no Hemonúcleo de Paranaíba-PR.	Elucidou-se que, do total de 32 pacientes analisados naquele período, apenas 6 deles (18,75%) foram aloimunizados e os anticorpos irregulares mais frequentes foram: Anti-RhE 50,0% e Anti-Fya 33,33%. Quanto aos demais antígenos Anti-Jka, Anti-Rhc, Anti-RhC, Anti-Fyb, Anti-K e Anti-S apresentaram frequência de 16,66%. E destes, 4 (66,64%) pacientes desenvolveram mais que um anticorpo: Anti-RhE + Anti-Fya, Anti-RhE + AntiRhc, Anti-K + Anti-Fya e

			Anti-Jka + Anti-Fyb + Anti-S. Estes pacientes receberam de 7 a 15 concentrados de hemácias e entre 3 a 6 transfusões sanguíneas.
SHIH et al., 2020	Utilizando genotipagem de antígenos eritrocitários e fenotipagem sorológica em pacientes com doença falciforme para estratificar os pacientes com risco de aloimunização.	Avaliar as diferenças entre os métodos de genotipagem e fenotipagem de sistemas de grupos sanguíneos.	A variabilidade correspondente ao genótipo-fenótipo ocorreu principalmente no sistema Rh, notadamente com o antígeno e, bem como estratégias de correspondências de genótipo/fenótipo estendido pode evitar eventos de aloimunização.
GOMES et al., 2021	Avaliação da frequência da aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme.	Avaliar a frequência da aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme e determinar a especificidade dos aloanticorpos formados.	Observou-se que os aloanticorpos contra o sistema Rh foram observados com maior frequência, prevalendo o anti-E (18,4%), seguido do anti-C (16,9%) e anti-D (10%), e os aloanticorpos direcionados contra o sistema Kell (anti-K) também foram

			observados (6,6%).
COSTA; LEONIDAS, 2022	A importância dos grupos sanguíneos raros no abastecimento de bancos de sangue	Descrever a importância dos grupos sanguíneos raros no abastecimento de bancos de sangue.	O reconhecimento sobre o avanço da ciência possui grande influência na descoberta de novas ferramentas e técnicas que possibilitam que novos grupos sanguíneos sejam estudados compatíveis antígenicamente.
MOTA et al., 2022	Análise da tendência temporal da mortalidade por anemia falciforme no Brasil	Analisar a tendência temporal da mortalidade por anemia falciforme no Brasil, por regiões, no período compreendido entre 1997 e 2017.	Foram registrados 6.813 óbitos por anemia falciforme no período analisado. Indivíduos pardos (50,87%) foram mais frequentes, com predomínio do sexo masculino (50,4%), com faixa etária de 25 a 34 anos e maior incidência de óbitos no Centro-Oeste.
NASCIMENTO et al., 2022	Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil,	Estimar taxas e descrever tendências de mortalidade atribuídas à doença falciforme em crianças e adolescentes no	Estimou-se que entre os anos 2000 a 2019, houve 2.422 óbitos por doença falciforme em menores de 20 anos no Brasil, com maior frequência na região

	2000–2019.	Brasil, de 2000 a 2019.	Nordeste (40,46%), seguida de Sudeste (39,02%), Centro-Oeste (9,58%), Norte (7,84%) e Sul (3,10%).
--	------------	-------------------------	--

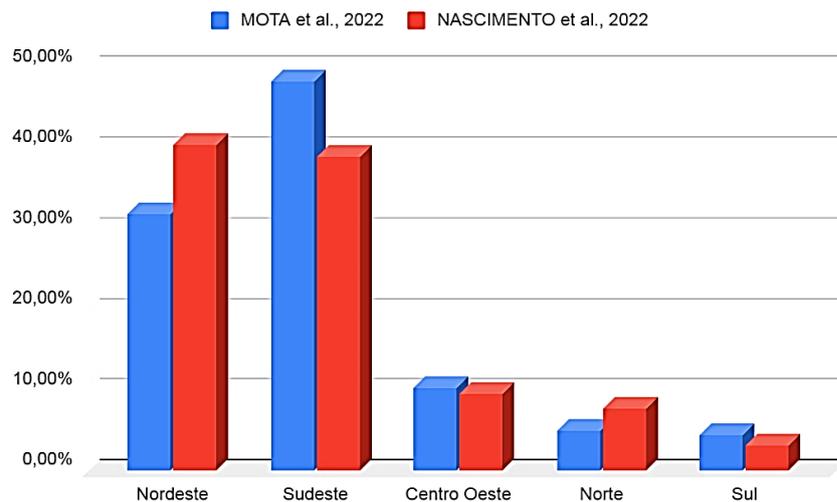
Fonte: Elaboração dos autores, 2022.

A AF é um distúrbio hematológico de caráter hereditário mais frequente na saúde pública, que engloba uma das hemoglobinopatias mais comuns que afeta milhares de pessoas em todo o mundo. No que se refere à caracterização epidemiológica sobre os índices de morbimortalidades da AF no país, Mota et al. (2022) analisaram a distribuição das taxas entre as regiões brasileiras e sua evolução temporal entre os anos de 1997 a 2017, e o número de óbitos por 100 mil habitantes no país chegou a uma média de 0,26 casos, totalizando 6.813 óbitos por AF com e sem crise, com as taxas distribuídas nas regiões brasileiras: Sudeste (48,39%) que apresentou um maior percentual da doença, seguida da região Nordeste (31,92%), Centro-Oeste (10,3%), Norte (4,96%) e Sul (4,39%), respectivamente.

Mota et al. (2022) ainda complementaram que, em relação à faixa etária acometida pela patologia nesse período, predominaram pessoas entre 15 a 34 anos. Esta descoberta é apoiada por outros estudos que mostram que os portadores dessa patologia geralmente são atingidos precocemente. Em termos de raça/etnia, os indivíduos pardos estavam presentes em maior quantidade (50,87%), e embora a mortalidade por AF tenha predominado nos homens, estatisticamente a doença não apresentou maior incidência entre as mulheres.

Nascimento et al. (2022) recentemente realizaram um estudo equivalente aos anos de 2000 a 2019, no qual foi estimado 2.422 óbitos por doença falciforme em menores de 20 anos no Brasil, com maior frequência na região Nordeste (40,46%) e Sudeste (39,02), as demais regiões apresentaram menores índices no Centro Oeste (9,58%), Norte (7,84%) e Sul (3,10%) (**Figura 4**). No que tange à raça, observou-se maior prevalência de óbitos em indivíduos negros (78,73%). No Brasil, a taxa média global foi de 0,20/100 mil pessoa-ano. No entanto, em termos de gênero, o padrão foi o mesmo para o sexo masculino e feminino. Em geral, relativo às taxas específicas por idade, as faixas etárias foram de aproximadamente 15 a 19 anos.

Figura 4 – Representação gráfica sobre os índices de morbimortalidades da anemia falciforme nas regiões brasileiras.



Fonte: Elaboração dos autores (2022). Adaptado de Mota et al. (2022) e Nascimento et al. (2022).

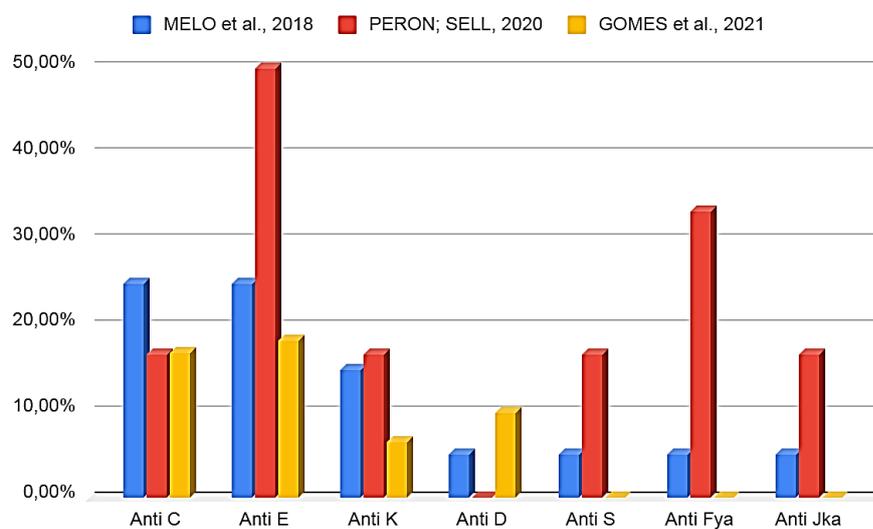
Fisiologicamente, a AF é caracterizada pela produção de hemoglobina S, que apresenta complicações clínicas variadas, com ênfase nos fenômenos vaso-oclusivos, acidente vascular cerebral e o sequestro esplênico (SE). Porém, o tratamento depende muito do grau da progressão dessa doença, e embora a transfusão de glóbulos vermelhos (RBC) seja um dos métodos fundamentais no manejo de complicações agudas e crônicas, estudos têm demonstrado que os seus efeitos adversos são mais prevalentes nessa população, incluindo a sobrecarga de ferro e reações hemolíticas transfusionais agudas e tardias, como no caso da aloimunização eritrocitária, que ocorre devido a incompatibilidade entre os antígenos eritrocitários presentes no concentrado de hemácias do doador e os anticorpos irregulares específicos formados pelo sistema imune do receptor, que o torna alosensibilizado (MELO et al., 2018).

Em uma análise retrospectiva realizada por Melo et al. (2018), a exposição aos principais antígenos (Kell, Duffy, Kidd, MNS e outros) influenciam na formação de aloanticorpos específicos que acarreta na ausência de disponibilidade de bolsas fenotipicamente compatíveis. De acordo com os achados obtidos neste presente estudo, os anticorpos mais prevalentes na população estudada foram o anti-C e o anti-E ambos 25% direcionados contra o sistema Rh. Já o anti-K, direcionado contra o sistema Kell (representado como o terceiro grupo mais imunogênico na medicina transfusional), correspondeu a 15% dos aloanticorpos encontrados.

Segundo as hipóteses de Gomes et al. (2021), os achados foram semelhantes aos de Melo et al. (2018), no qual constataram que os aloanticorpos contra o sistema Rh foram observados com maior prevalência nos indivíduos falciformes. Neste estudo, o anti-E (18,4%),

seguido do anti-C (16,9%) e anti-D (10%) foram os mais relevantes, e o anti-K apresentou apenas 6,6% na população. De acordo com a análise retrospectiva de Peron e Sell (2020), enfatizou-se que de 32 pacientes diagnosticados com AF, apenas 6 (18,75%) deles apresentavam apenas um anticorpo irregular, sendo os mais notáveis o anti-E (50,0%), e anti-Fya (33,33%), enquanto os demais apresentaram frequência de 16,66% para Anti-Jka, Anti-C, Anti-K e Anti-S (**Figura 5**).

Figura 5 – Representação gráfica da incidência de anticorpos irregulares encontrados em pacientes com anemia falciforme.



Fonte: Elaboração dos autores (2022). Adaptado de Melo et al. (2018); Peron e Sell (2020) e Gomes et al. (2021).

Peron e Sell (2020) ainda observaram em seus estudos que há a possibilidade dos pacientes apresentarem dois ou mais aloanticorpos, com base em evidências estabelecidas em sua pesquisa, onde 4 (66,64%) pacientes apresentaram mais de um anticorpo associados a outros, incluindo: Anti-E + Anti-Fya, Anti-E + Anti-c, Anti-K + Anti-Fya e Anti-Jka + Anti-Fyb + Anti-S. Devido a essa abordagem, observou-se que esses pacientes receberam de 7 a 15 concentrados de hemácias, o que pode ter contribuído para o desenvolvimento desses múltiplos aloanticorpos.

Nos estudos conduzidos por Sins et al. (2016), verificou-se que a faixa etária para o desenvolvimento da aloimunização foi precocemente associado aos pacientes acima de cinco anos em sua primeira exposição à transfusão, e que essa condição aumenta significativamente a cada transfusão realizada, bem como relata que a utilização do hemocomponente sem identificação prévia dos fenótipos respondedores dos pacientes também pode acarretar nessa

reação transfusional.

Teoricamente, Marques (2017) enfatizou em seus estudos que o risco da aloimunização foi relevante ao maior número de transfusões e que a idade e o sexo não foram variáveis estatisticamente significantes, porém houve menor taxa de aloimunização nos pacientes neonatais com AF envolvidos em sua pesquisa, decorrente de uma menor exposição às transfusões e ao fato de terem recebido hemácias com fenótipos negativos desde a primeira transfusão na vida.

Com base nas pesquisas de Melo et al. (2018) e Gomes et al. (2021), foi demonstrado que os pacientes que receberam mais de 10 unidades de CH e tinham faixa etária acima de 30 anos apresentavam maiores riscos de desenvolver aloanticorpos, e embora as mulheres tenham sido mais prevalentes no presente estudo, não houve significância clínica correlacionado apenas a esse gênero relatados por outros autores. No entanto, sabe-se que interações clínicas graves, como o AVC e o SE em casos de transfusão de emergência para redução da morbimortalidade, deixam o paciente vulnerável ao risco de aloimunização.

Diante dessas informações, a maioria dos estudos enfatizaram sobre a importância dos testes imunológicos e os procedimentos específicos envolvidos nos hemocomponentes, como medidas preventivas para diminuir as taxas de aloimunização nessa população. Os testes imunohematológicos pré-transfusionais são, de fato, os principais aliados na busca de CH compatíveis para fins terapêuticos, que incluem a classificação ABO/Rh direta e reversa, pesquisa de anticorpos irregulares, prova cruzada (compatibilidade sanguínea), além de testes de hemólise do CH e a determinação do teste de antiglobulina direta, ou coombs direto (TAD) realizados em cartelas contendo gel ou em tubo. Contudo, pesquisas apontam sobre outros métodos adicionais especificamente adotados como medidas mais complexas que permitem uma maior confiabilidade nos resultados antes da liberação do produto. (COSTA; LEONIDAS, 2022).

Costa e Leonidas (2022) defendem que a fenotipagem eritrocitária constitui a uma das técnicas utilizadas na profilaxia da aloimunização, principalmente quando se trata de antígenos compatíveis fenotipicamente para os sistemas Rh (C/c, E/e), Kell (K/k), Duffy (Fya /Fyb), Kidd (Jka /Jkb) e MNS (M/N, S/s). O teste possui grande importância clínica, pois possibilita aos multiprofissionais da área de hemoterapia encontrar os hemocomponentes compatíveis antigenicamente, excluindo antígenos irregulares positivos e compatibilizando com antígenos irregulares negativos, evitando aloimunizações futuras.

Já Shih e seus co-autores (2020) dissertaram que a técnica da fenotipagem antes da transfusão é adotada de forma variável em diferentes hemocentros, por ser trabalhosa e de custo elevado de armazenamento de sangue fenotipado para as agências hospitalares. Em

contrapartida, o uso da genotipagem de antígeno eritrocitário é considerada bastante promissora, porque pode detectar alelos de genes de antígenos variantes, como exemplo do Rh (RhD, RhCE), e tem sido implementada em bancos de dados em larga escala para aumentar a disponibilidade de sangue genotipado para antígenos de grupos sanguíneos clinicamente relevantes. Ainda segundo eles, essa aplicação pode ter o potencial de diminuir os custos gerais de transfusão e o tempo de resposta em análise, principalmente tratando-se de casos inconclusivos de anticorpos por meio da fenotipagem na rotina transfusional

O uso de hemocomponentes especiais também podem estar associados na prevenção das RHTs relacionadas à aloimunização, como a leucorredução (ou hemácias filtradas), que consiste na diminuição de leucócitos e plaquetas em filtros específicos para CH, minimizando potenciais riscos de imunogenicidade (CAMPBELL-LEE et al., 2018).

Na pesquisa de Campbell-lee et al. (2018), tornou-se evidente que a combinação de bolsas fenotipadas e leucorreduzidas contribuiu na diminuição das taxas de aloimunização em pacientes com AF, visto que houve uma menor prevalência naqueles que receberam uma porção maior de hemácias filtradas, em oposição aos que foram transfundidos sem os procedimentos específicos. Constatou-se que o CH leucorreduzido, com ausência de hemoglobina S (HBS-negativa) e compatíveis para os fenótipos Rh, C, E e Kell devem ser administradas especificamente para os pacientes não-alloimunizados.

Campbell-lee et al. (2018) ainda complementou que quanto aos aloimunizados, estes devem receber CH fenotipadas, definidos compativelmente para os aloanticorpos e antígenos negativos do sistema Rh, Kell, Kidd, Duffy e Ss. Nesta análise, notou-se que não houve correlação entre os estudos de Shih et al (2020) que relatou sobre o uso da genotipagem ser mais eficaz do que a fenotipagem, haja vista que é uma técnica abordada apenas por alguns autores.

Outra perspectiva sobre os processos da fenotipagem e genotipagem é fornecida por Melo et al. (2018), que enfatizam a importância de cada um deles, ressaltando que a fenotipagem está mais diretamente voltada para os antígenos do sistema Rh (C, c, E, e) e Kell presentes na membrana eritrocitária, o que possibilita a redução significativa da produção dos anticorpos alogênicos. Já a genotipagem basicamente permite a detecção de alelos variantes quando os antígenos estão sendo expressos fracamente ou anti-soros não estão prontamente disponíveis, sendo apontada como uma técnica utilizada em situações onde a fenotipagem é ineficaz para a conclusão dos resultados.

Todos os estudos mencionados acima tiveram a finalidade de conscientizar sobre os processos da aloimunização eritrocitária e a importância dos exames pré-transfusional, que

enfatazaram sobre as ferramentas mais importantes na prevenção dessa reação imunológica essenciais na detecção de aloanticorpos específicos, proporcionando uma seleção de CH's compatíveis com o perfil fenotípico dos pacientes, desse modo contribuindo para o tratamento hemoterápico mais seguro e eficaz, minimizando as taxas de reações transfusionais na AF.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos estudos analisados, compreende-se que a anemia falciforme é uma das doenças monogênicas e hereditárias mais habituais no mundo, originária da África e atingindo outros países e regiões brasileiras, afetando várias raças/etnias devido à miscigenação. Por ser o método mais viável no tratamento da AF, a terapia transfusional cumpre com seu papel diminuindo a concentração de HbS na circulação sanguínea, porém, pode apresentar uma série de consequências, que podem levar a complicações imunológicas ou reações transfusionais, em específico à aloimunização eritrocitária.

Segundo a literatura, os anticorpos irregulares produzidos pelos pacientes com AF foram direcionados contra os antígenos do sistema Rh (principalmente o anti-C e o anti-E) e o Kell (K) por serem os mais prevalentes devido aos seus potenciais de imunogenicidade e os mais polimórficos de todos os outros sistemas. Um dos fatores frequentemente associados a essa resposta imunológica é relativo ao quantitativo de transfusões acima de 10 unidades de concentrados de hemácias, visto que pacientes politransfundidos cronicamente estão cada vez mais expostos a antígenos eritrocitários, pois quanto maior o número de transfusões realizadas, mais o organismo torna-se sensível a produzir aloanticorpos.

Contudo, é imprescindível a realização de testes pré-transfusionais, a aplicação da técnica de fenotipagem sorológica para a análise do perfil fenotípico e a utilização de hemácias fenotipadas e leucorreduzidas com ausência de HbS, sendo estes fundamentais na prevenção da aloimunização, e a técnica da genotipagem que também está associada por ser um método altamente avançado que visa garantir ainda mais a segurança e a qualidade na terapêutica transfusional.

7 REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, B. D. S. **Influência da aloimunização na evolução clínica de pacientes falcêmicos** - um estudo coorte. Aracaju, SE, 2018. Monografia (Graduação em Medicina) - Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2018. Disponível em: <<https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/7535/>>. Acesso em: 1 set. 2022.
- ALMEIDA, R. A. DE; BERETTA, A. L. R. Z. Sickle Cell Disease and laboratory approach: a brief literature review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, 2017. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/anemia-falciforme-e-abordagem-laboratorial-uma-breve-revisao-de-literatura/>>. Acesso em: 04 set. 2022
- ALVEZ, A. C. L. *et al.* Hemoterapia no processo de transfusão sanguínea. *In*: centro universitário católica de quixadá, 2017, Ceará. **Anais** [...]. Quixadá: unicastólica, 2017. Disponível em: <<http://45.170.157.12/home/bitstream/123456789/773/1/1839-3835-1-PB.pdf/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.
- BORDIN, J. O.; JÚNIOR, D. M.; COVAS, D. T. **Tratado de hemoterapia: fundamentos e prática**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.
- CONSELHO REGIONAL DE BIOMEDICINA. **Manual do biomédico**, 2017. Disponível em: <<https://crbm6.gov.br/novosite/wp-content/uploads/2017/12/Manual-do-Biomedico-Edicao-digital-2017.pdf/>>. Acesso em: 15 ago. 2022.
- CAMPBELL-LEE, S. A. *et al.* Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: assessment of transfusion protocols during two time periods. **Transfusion**, v. 58, n. 7, p. 1588-1596, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570817/>>. Acesso em: 23 set. 2022.
- COSTA, C. S.; LEONIDAS, S. DE S. **A importância dos grupos sanguíneos raros no abastecimento de bancos de sangue**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação de biomedicina) – Faculdade Ulna – POUZO ALEGRE, 2022. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/23671/1/>>. Acesso em: 11 jun. 2022.
- ERYTRO, E. **História da hemoterapia no mundo e no Brasil**, 2020. Disponível em: <<https://www.erytro.com.br/post/historia-da-hemoterapia-no-mundo-e-no-brasil/>>. Acesso em: 27 abr. de 2022.
- FORONI, H. G. R. *et al.* Terapia gênica e transplante de células tronco como alternativas de cura para pacientes com anemia falciforme. **Brazilian Journal of Development**, v.8, n. 4, p.31053-31074, 2022. Disponível em: <<https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/47121/pdf/>>. Acesso em: 05 set. 2022.
- GOMES, A. C. L. *et al.* Avaliação da frequência da aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. 385, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792100804X/>>. Acesso em: 19 set. 2022.

HOFFBRAND, V.; MOSS, P. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

ISBT. **Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology | ISBT Working Party**, 2021. Disponível em: <<https://www.isbtweb.org/isbt-working-partiesrcibgt.html/>>. Acesso em: 05 abr. 2022.

LIMA, R. C. D. **Anemia falciforme: desconhecimento sobre a doença tem evitado diagnóstico precoce em MS**. 2021. Disponível em: <<https://www.saude.ms.gov.br/anemia-falciforme-desconhecimento-sobre-a-doenca-tem-evitado-diagnostico-precoce-em-ms/>>. Acesso em: 17 ago. 2022

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

MARQUES, S. R. **Antígenos eritrocitários e aloimunização em uma coorte de pacientes portadores de anemia falciforme**. 2017. Monografia (Graduação em medicina) - Universidade Federal de Sergipe, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, Aracaju 2017. Disponível: < <http://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/7489/> >. Acesso em: 26 out. 2022.

MELO, W. E. D. S. *et al.* Aloimunização eritrocitária em pacientes com anemia falciforme atendidos no hemocentro de Caruaru, Pernambuco, Brasil. **ACTA Biomedica Brasiliensia**, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 122- 129, jan./dez. 2018. Disponível em: < <https://actabiomedica.com.br/index.php/acta/article/view/294/>>. Acesso em: 17 abr. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia para uso de hemocomponentes**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. *E-book*. Disponível em: < https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes_2ed.pdf/>. Acesso em: 20 de ago. 2022.

MIRANDA, J. F.; MATALOBOS, A. R. L. Prevalência da anemia falciforme em crianças no Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 26903-26908, 2021.

MORATO, T. **Atlas Hematologia Clínica**. Universidade Federal de São João Del-Rei-UFSJ, Divinópolis, 2020. Disponível em: < <https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/laact/Atlas%20Hematologia%20Clinica%2020220920.pdf/>>. Acesso em: 17 nov. 2022.

MOTA, F. M. *et al.* Análise da tendência temporal da mortalidade por anemia falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 75, 2022. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/reben/a/9nnBX8ytNm79p4bvtj8ckTr/?lang=en/> > Acesso em: 14 set. 2022.

NASCIMENTO, M. I. D. *et al.* Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000–2019. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, 2022. Disponível em: < <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/200858/> > Acesso em: 14 set. 2022.

NETO, O. A. M. D. **Aspectos imunohematológicos dos pacientes com anemia falciforme e a influência da hemoglobina S na distribuição linfocitária.** Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2019. Disponível em: <<https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/13080/2/>>. Acesso em: 15 set. 2022.

OLIVEIRA, A. S. D. **Frequência de anticorpos irregulares em pacientes politransfundidos em hemocentros no Brasil: uma revisão narrativa.** 2016. Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Sergipe – São Cristóvão, Sergipe, 2016. Disponível em: <<https://ri.ufs.br/handle/riufs/6827/>>. Acesso em: 03 abr. 2022.

PEREIRA, H. T. L.; ROCHA, A. M. Anemia falciforme: uma patologia com grande abrangência e pouca orientação. **Psicologia e Saúde em debate**, v. 4, n. Suppl1, p. 47–47, 11 dez. 2018.

PERON, M. L. D. F.; SELL, A. M. Aloimunização e perfil fenotípico eritrocitário em pacientes com anemia falciforme atendidos no hemonúcleo de paranavaí. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 334-335, 2020.

RAMOS, E. M. B., *et al.* Portadores da doença falciforme: reflexos da história da população negra no acesso à saúde. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 14, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/1882/2377/>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

RODRIGUES, A. D.; RIBEIRO, L. R. Sistemas sanguíneos, incompatibilidade e procedimentos alternativos à transfusão. **Brazilian Journal of Development**, Minas Gerais, v. 2, n. 7, p. 13007-13027, jan./fev. 2021. Disponível em: <<https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/24271/19409/>>. Acesso em: 01 abr. 2022.

RODRIGUES, A. M. R. **Sistemas sanguíneos e aloimunização eritrocitária: importância biológica e relevância clínica.** Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação) - Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São Paulo, 2015.

ROSENFELD, L. G. *et al.* Prevalence of hemoglobinopathies in the Brazilian adult population: National Health Survey 2014-2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 22, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/rwxcpXvgS5YFv3RxdzZLBzv/?format=pdf&lang=pt/>>. Acesso em: 30 ago. 2022

SANTOS, F. L. S. **Aloimunização eritrocitária e HLA em doença falciforme.** Tese (Graduação de medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2020. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17153/tde-11062021-081805/>>. Acesso em: 06 set. 2022.

SILVA, B. L. R.; NASCIMENTO, G.D.C.P.; SANTOS, T. L. M. **Atlas de hematologia.** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI – UFSJ, Divinópolis, 2020. Disponível em: <<https://ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/laact/Atlas%20Hematologia%20Clinica%2020220920.pdf/>>. Acesso em: 19 out. 2022.

SILVA, T.C.P.; FERREIRA, T.A.C. **A importância da fenotipagem eritrocitária na prevenção da aloimunização.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário Una, Belo Horizonte, 2021. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/>>. Acesso em: 29 ago. 2022.

SILVA, W. **Anemia Falciforme: Características Fisiopatológicas, Diagnóstico e Tratamento,** 2021. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/20208/>>. Acesso em: 05 set. 2022.

SINS, J.W. *et al.* Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 8, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102719/>>. Acesso em: 25 out. 2022.

SOUZA, J. M. *et al.* Fisiopatologia da anemia falciforme. **Revista Transformar**, Itaperuna, v.8, n. 8, p. 162-178, 2016. Disponível em: <<http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60/>>. Acesso em: 08. abr. 2022.

SHIH, A. W. *et al.* Utilising red cell antigen genotyping and serological phenotyping in sickle cell disease patients to risk-stratify patients for alloimmunisation risk. **Transfusion medicine** v. 30, n. 4, p. 263-274, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432400/>>. Acesso em: 20 set. 2020.

SOUZA, R. H. L. **Avaliação imunohematológica e influência da aloimunização eritrocitária na evolução clínica dos pacientes com anemia falciforme.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação de Medicina) - Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2019. Disponível em: <https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/15603/2/Ricardo_Henrique_Leal_Souza.pdf/>. Acesso em: 1 set. 2022.

VIZZONI, A. G.; MOREIRA, H. M. M. Prevalência de aloimunização eritrocitária em pacientes portadores de anemia falciforme. **ABCS Health Sciences**, v. 42, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://www.portalnepas.org.br/abcshs/article/view/950/>>. Acesso em: 30 set. 2022.