

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

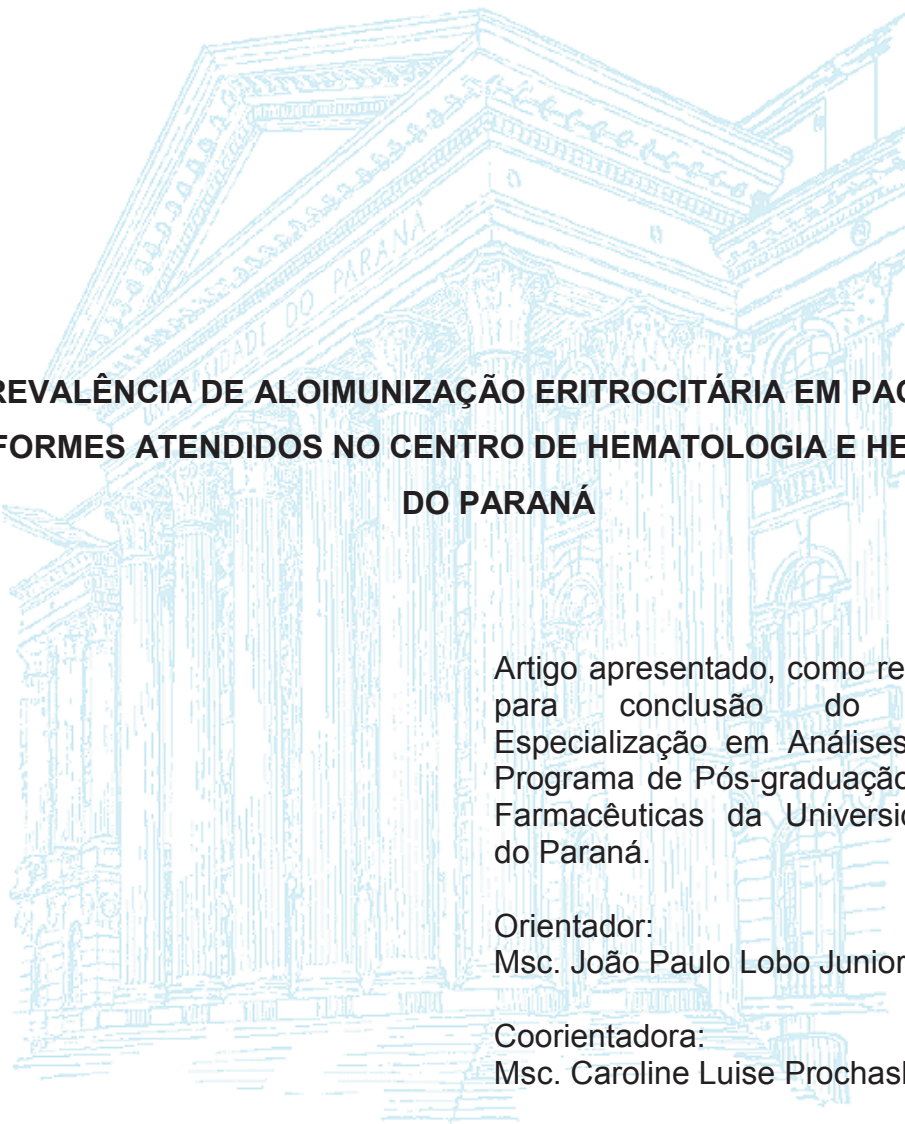
LUIZ HENRIQUE BRAGA

**PREVALÊNCIA DE ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM PACIENTES
FALCIFORMES ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
DO PARANÁ**

CURITIBA

2019

LUIZ HENRIQUE BRAGA



**PREVALÊNCIA DE ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM PACIENTES
FALCIFORMES ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
DO PARANÁ**

Artigo apresentado, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Análises Clínicas, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

Orientador:
Msc. João Paulo Lobo Junior

Coorientadora:
Msc. Caroline Luise Prochaska

CURITIBA

2019

PREVALÊNCIA DE ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM PACIENTES FALCIFORMES ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PARANÁ

Luiz Henrique Braga

RESUMO

Introdução: Transfusões de concentrados de hemácias são uma importante alternativa terapêutica para pacientes com doença falciforme mas apresentam alguns riscos. Um deles é o da aloimunização eritrocitária, que é mais frequente nestes pacientes e que gera complicações clínicas, bem como dificuldades de compatibilização de bolsas de concentrados de hemácias. **Objetivos:** Este artigo procura estabelecer a prevalência da aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme atendidos em um centro de hematologia e hemoterapia localizado no estado do Paraná, Sul do Brasil. **Métodos:** Através de estudo retrospectivo, foram levantados dados de arquivos físicos e informatizados de todos os pacientes diagnosticados com doença falciforme e que estavam sob terapia transfusional no Centro de Hematologia e Hemoterapia do estado do Paraná localizado em Curitiba, Paraná, Brasil. Os dados foram tabulados e analisados estatisticamente e comparados com a literatura. **Resultados:** Dos 68 indivíduos da amostra, dezesseis (23,5%) se encontravam aloimunizados. Foram identificados 34 aloanticorpos com 18 especificidades diferentes, onde anti-C, anti-D e anti-K foram os mais frequentes. **Conclusões:** A prevalência de aloimunização encontrada revelou-se intermediária em relação ao encontrado em revisões bibliográficas e em trabalhos em instituições brasileiras. Predominaram os anticorpos contra o sistema Rh e Kell.

Palavras-Chave: aloimunização eritrocitária. doença falciforme. anticorpos irregulares. terapia transfusional.

1 INTRODUÇÃO

Transfusões de concentrado de hemácias são uma importante alternativa na terapêutica da doença falciforme, contudo apresentam alguns riscos, tais como: hiperviscosidade, sobrecarga de ferro e aloimunização eritrocitária. (YAWN et al, 2014; DANIELSON, 2002). O último item tem importância adicional na rotina de

bancos de sangue por ser motivo de dificuldades adicionais na disponibilização de bolsas compatíveis. (JOSEPHSON et al, 2007).

Após uma transfusão, a aloimunização eritrocitária pode ocorrer quando antígenos (Ag) presentes nas hemácias do doador são reconhecidos pelo sistema imune do receptor como sendo não próprios. (BAIOCHI & NARDOZA, 2009). Podem ser formados assim anticorpos (Ac) contra estes antígenos e causar reações hemolíticas tardias. (JOSEPHSON et al, 2007). Também é associada a quadros de dor crônica, risco de falência de órgãos e menor sobrevida em falciformes. (TELEN et al, 2014).

Na população em geral, o risco de aloimunização é de aproximadamente 1% por bolsa de concentrado de hemácias transfundido. (GIRELLO & KÜHN, 2016, p.125). Em pacientes politransfundidos a prevalência aumenta para 10% e nos pacientes falciformes o risco é ainda maior. (CAMPBELL-LEE & KITTLES, 2014; ALVES et al, 2012).

No caso dos falciformes, a presença de um estado inflamatório instalado, a predisposição genética do receptor e as diferenças étnicas entre doadores e receptores, são potenciais gatilhos para aumentar a chance de aloimunização eritrocitária. (HENDRICKSON & TORMEY, 2016). Adicionalmente, fatores como idade, sexo e fator Rh, podem ser capazes de influenciar este risco. (KARAFIN et al, 2018).

A Doença falciforme está relacionada com a presença de uma hemoglobina (Hb) variante S (HbS; 6(A1)Glu→Val) resultante de uma mutação que substitui a timina pela adenina no sexto códon do gene β globínico (HBB: A→T). Esta mutação resulta em alterações estruturais que tornam a hemoglobina mais propensa a polimerizações ao desoxigenar. A Anemia falciforme, por sua vez, é caracterizada pelo estado homozigótico para a hemoglobina S e pode manifestar um quadro clínico que geralmente apresenta-se com maior gravidade. (SILVA et al, 2016, p.153; ZAGO & PINTO, 2007; BUNN, 1997).

No estado do Paraná (PR), Brasil, características histórico-populacionais proporcionam um contexto onde são notadas diferenças étnicas entre doadores e receptores. (LIDANI et al, 2015; WATANABE et al, 2008). Tal fato sugere um maior cuidado na prevenção da aloimunização.

Uma revisão bibliográfica analisou dez artigos e encontrou resultados entre 5 e 58% de aloimunizados. (VIZZONI & MOREIRA, 2017).

Outra revisão bibliográfica analisou o tema em 21 artigos, em sua maioria publicados nos últimos 10 anos, e encontrou resultados que variavam de 4,4 a 76% de aloimunizados. (DA CUNHA GOMES et al, 2018).

No Brasil, alguns estudos relacionados à aloimunização eritrocitária em falciformes apresentaram resultados que variam de 3,2 a 53,3%. (ANDRADE et al, 1999; MURAO & VIANA, 2005; PINTO et al, 2011; MOREIRA JUNIOR et al, 1996; LINS, 2017; MATSUURA, 2004; FABRON et al, 2001; HELMAN et al, 2011; SIPPERT et al, 2016; ZANETTE et al, 2010).

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo estabelecer a prevalência da aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), em Curitiba-PR, e compará-la com o encontrado em literatura.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado levando em consideração apenas os pacientes atendidos pelo ambulatório do HEMEPAR, em Curitiba-PR, Brasil, e utilizou como amostra, período entre junho de 2016 e maio de 2018.

Foi estabelecido como critério de inclusão ter recebido ao menos uma transfusão de concentrado de hemácias e ter sido diagnosticado em prontuário como portador de doença falciforme, o que incluiu aqueles identificados como tipo HbSS, HbSC ou HbS β -talassemias.

As informações foram obtidas por meio de consulta aos sistemas informatizados e arquivos físicos da instituição relacionados aos atendimentos, às requisições de transfusão e fichas de identificação de anticorpos.

Estes dados foram gerados quando as amostras pré-transfusionais do sangue dos pacientes foram testadas de acordo com técnicas padronizadas para bancos de sangue (BRECHER 2005). As requisições de transfusão foram atendidas com concentrados de hemácias leucorreduzidos e fenotipados para A, B, C, c, D, E, e, K, Kp^a, Kp^b, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, S, s, Le^a, Le^b, Lu^a, Lu^b e Di^a. As bolsas foram compatibilizadas, sempre que possível, para o grupo ABO e sistemas Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS e Diego, com base em critérios de imunogenicidade relativa. (HARMENING,2012, p. 62; BRECHER, 2007, p.407)

Um dos testes pré-transfusionais, o teste de Coombs Indireto ou Pesquisa de Anticorpos Irregulares, consiste na utilização de hemácias reagentes com antígenos conhecidos. Foi utilizada a técnica em gel centrifugação (ID-DiaCell I, II, Bio-Rad, MG, Brasil). Quando positivas, as amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Imunohematologia e Dificuldade Transfusional, para Identificação de Anticorpo Irregular também pela técnica em gel centrifugação (ID-DiaPanel, ID-DiaPanel P, Bio-Rad, MG, Brasil).

Foram considerados aloimunizados aqueles que apresentaram resultado positivo no Teste de Coombs Indireto e que tiveram ao menos um aloanticorpo eritrocitário identificado. Em casos nos quais as técnicas utilizadas não foram suficientes para identificação correta, as amostras foram enviadas para laboratório de apoio para genotipagem (Bio-Rad, MG, Brasil).

Os dados foram reportados através de estatística descritiva. As variáveis categóricas foram expressas em termos de número e porcentagem e comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis numéricas, por sua vez, foram expressas através de medianas, que foram comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As análises foram realizadas através dos softwares LibreOffice® Calc® 6.0, IBM® SPSS® Statistics 22 e Past® 3.22. Foi considerado um nível de significância estatística $p < 0,05$.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (2.757.594/CAAE: 91632618.6.0000.5225).

3 RESULTADOS

Durante o período analisado, foram geradas 522 requisições de transfusão para 68 pacientes com doença falciforme, que foram atendidos com 1104 bolsas de concentrados de hemácias leucorreduzidas e fenotipadas.

Destes 68 pacientes falciformes, quarenta e dois (61,8%) eram do sexo feminino. A mediana de idade foi de 18,8 anos (mínimo de 0,8 e máximo de 76). Quanto à etnia, foram realizados registros em prontuário que totalizaram 55,9% de brancos e 44,1% de negros, pardos ou "outros" (TABELA 1).

Quanto às características das hemácias dos pacientes, 85,3% possuíam fator RhD positivo, sendo a maioria tipo A+ (30,9%) ou O+ (39,7%). Quanto ao fenótipo Rh, a metade da amostra foi do tipo R₁r (29,4%) ou R₂r (20,6%).

Em relação ao tipo de doença falciforme, a maioria (69,1%) foi identificada como HbSS. Cinco pacientes não puderam ter seu fenótipo definido (TABELA 2).

Dentre o total de pacientes, 16 tiveram teste de Coombs indireto positivo e tiveram suas amostras pré-transfusionais submetidas à identificação de anticorpos irregulares. Foram identificados aloanticorpos nestes 16 indivíduos, o que significa uma prevalência de 23,5% pacientes aloimunizados e apenas um com autoanticorpo (TABELA 3).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quando comparados os grupos dos aloimunizados com os não aloimunizados para características como sexo, cor da pele, ou medianas de idade (TABELA 4).

Foram identificadas 18 especificidades, totalizando 34 aloanticorpos. Do total, vinte e quatro (70,6%) foram apenas contra antígenos exclusivamente do sistema Rh e Kell. Os mais frequentes foram os anti-C, anti-D e anti-K (TABELA 5).

Cinco anticorpos (14,7%) foram contra antígenos que não eram rotineiramente fenotipados no HEMEPAR (f, Mt^a, Vw, Wr^a, e um anticorpo contra antígeno de alta frequência do sistema Rh). Inesperadamente, sete (18,9%) anticorpos foram contra antígenos para os quais o paciente fora fenotipado como positivo (três anti-D, 2 anti-C e dois anti-e) (TABELA 6). Em um dos indivíduos que apresentou 3 aloanticorpos, também foi detectado um autoanticorpo auto-IgG.

TABELA 1 - ASPECTOS DEMOGRÁFICOS DA AMOSTRA

Características	Número de indivíduos	Percentual (%)
Sexo		
Feminino	42	61,8
Masculino	26	38,2
Total	68	100,0
Cor		
Branco	38	55,9
Negro	17	25,0
Pardo	8	11,8
Amarelo	0	0,0
Outros	5	7,4
Total	68	100,0

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DA AMOSTRA

Características	Nº de indivíduos	Percentual (%)
ABO/Rh+		
O+	27	39,7
A+	21	30,9
B+	6	8,8
AB+	4	5,9
O-	3	4,4
A-	3	4,4
B-	3	4,4
AB-	1	1,5
Total	68	100,0
Fenótipo Rh (ausência dos antígenos Rh)		
R ₁ r (E)	20	29,4
R ₂ r (C)	14	20,6
R ₁ R ₂ (-)	10	14,7
rr (D, C, E)	8	11,8
R ₀ R ₀ ou R ₀ r (C, E)	7	10,3
R ₁ R ₁ (c, E)	4	5,9
r'r (D, E)	2	2,9
R ₁ R _z (c)	1	1,5
Não Definido	2	2,9
Total	68	100,0
Tipo de Doença		
HbSS	47	69,1
HbSC	3	4,4
HbS β - Tal	13	19,1
Não Definido	5	7,3
Total	68	100,0

TABELA 3: NÚMERO DE ALOANTICORPOS NA AMOSTRA

Ocorrência de aloanticorpos	Nº de indivíduos	Percentual (%)
Nenhum	52	76,5
Um	6	8,8
Dois	5	7,4
Três	3	4,4
Quatro	1	1,5
Cinco	1	1,5
Total	68	100,0

TABELA 4 - DEMOGRAFIA DE NÃO ALOIMUNIZADOS E ALOIMUNIZADOS

Variáveis		Não aloimunizados		Aloimunizados		Total		
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Sexo	M	21	40,4	5	31,3	26	38,2	
	F	31	59,6	11	68,8	42	61,8	
Cor	Branços	30	57,7	8	50,0	38	55,9	
	Negros	12	23,1	5	31,3	17	25,0	
	Pardos	8	15,4	0	0	8	11,8	
	Amarelos	0	0	0	0	0	0	
	"Outros"	2	3,8	3	18,8	5	7,4	
Grupo ABO	A	19	36,5	5	31,3	24	35,3	
	B	6	11,5	3	18,8	9	13,2	
	O	23	44,2	7	43,8	30	44,1	
	AB	4	7,7	1	6,3	5	7,4	
Fator Rh	(+)	45	86,5	13	81,3	58	85,3	
	(-)	7	13,5	3	18,8	10	14,7	
Fenótipo Rh	R ₁ r	14	26,9	6	37,5	20	29,4	
	R ₂ r	11	21,2	3	18,8	14	20,6	
	R ₁ R ₂	8	15,4	2	12,5	10	14,7	
	rr	5	9,6	3	18,8	8	11,8	
	R ₀ R ₀ ou R ₀ r	6	11,5	1	6,3	7	10,3	
	R ₁ R ₁	4	7,7	0	0	4	5,9	
	r'r	2	3,8	0	0	2	2,9	
	R ₁ R _z	1	1,9	0	0	1	1,5	
	ND	1	1,9	1	6,3	2	2,9	
Tipo de Doença Falciforme	HbSS	38	73,1	9	56,3	47	69,1	
	HbSC	2	3,8	1	6,3	3	4,4	
	HbS-Tal	9	17,3	4	25	13	19,1	
	ND	3	5,8	2	12,5	5	7,4	
Idade		(Anos)		(Anos)		(Anos)		
	Medianas	16,9		21		18,8		
	Mínima	0,6		5		0,6		
	Máxima		77,3		65		77,3	

TABELA 5 - ANTICORPOS IDENTIFICADOS NOS ALOIMUNIZADOS

Sistema	Ac contra Ag	Número de Ac	Percentual (%)
Rh	C	6	17,6
	D	6	17,6
	E	2	5,9
	e	2	5,9
	C ^w	1	2,9
	F	1	2,9
	Ag alta freq	1	2,9
Kell	K	4	11,8
	Kp ^a	1	2,9
Duffy	Fy ^a	2	5,9
	Fy ^b	1	2,9
MNS	S	1	2,9
	Mt ^a	1	2,9
	Vw	1	2,9
Lewis	Le ^a	1	2,9
	Le ^b	1	2,9
Kidd	JK ^b	1	2,9
Diego	Wr ^a	1	2,9
Total	18	34	100,0

TABELA 6 - NATUREZA DOS ALOANTICORPOS FORMADOS.

Natureza do Ac	Anti-	Nº de ocorrências	Nº de indivíduos em que ocorreu
Ac contra Ag fenotipados como negativos para o indivíduo.	C, C ^w , D, E, K, Kp ^a , JK ^b , Fy ^a , Fy ^b , S, Le ^a , Le ^b	22 (64,7%)	12
Ac contra Ag não fenotipados na rotina	f, Mt ^a , Vw, Wr ^a , e um Ac contra Ag de alta frequência do sistema Rh	5 (14,7%)	3
Ac contra Ag fenotipados como positivos para o indivíduo.	C, D, e	7 (20,6%)	5
Total		34 (100%)	16

4 DISCUSSÃO

Quando comparados os aloimunizados e não aloimunizados, não observaram-se diferenças estatisticamente significativas para inferir influência de alguma variável. Apesar disto, nota-se que a proporção de classificados como negros e pardos chama a atenção na amostra, já que normalmente são encontradas taxas maiores em populações de falciformes em outros estados brasileiros. (WATANABE et al, 2008).

Dentre os pacientes da amostra foi observada uma proporção de 25% de negros e 11,8% de pardos, entretanto, dentre os doadores de sangue na capital do estado, temos classificados como "afrobrasileiros" apenas 9% deles (LIDANI et al, 2015), indicando uma disparidade que pode contribuir para dificultar a compatibilização de bolsas.

O HEMEPAR realiza a compatibilização estendida de fenótipos entre doadores e pacientes politransfundidos há mais de duas décadas e, por isso, esperava-se uma taxa de aloimunização relativamente baixa em pacientes falciformes. De um total de 68 pacientes falciformes atendidos no período, dezesseis (23,5%) deles apresentavam-se aloimunizados.

Quando comparadas as taxas de aloimunização aos resultados encontrados em duas revisões de literatura, que abrangem diversos países, e que apontam taxas variando de 4,4 a 76%, observa-se um valor relativamente baixo para estes pacientes no HEMEPAR. (VIZZONI & MOREIRA, 2017; DA CUNHA GOMES et al, 2018).

Já quando analisadas as taxas em centros de hematologia brasileiros, observa-se que o HEMEPAR encontra-se em uma faixa intermediária, com valores superiores aos de alguns trabalhos que apresentaram medianas em faixas superiores aos 30 anos de idade (TABELA 7).

De um modo geral, quando observadas as especificidades dos anticorpos formados, aqueles contra antígenos do sistema Rh e Kell se mostraram maioria, representando 70,6% do total de anticorpos formados, semelhantemente ao encontrado em outros trabalhos. (DA CUNHA GOMES et al, 2018; HELMAN et al, 2011).

TABELA 7 - ALOIMUNIZAÇÃO EM HEMOCENTROS BRASILEIROS

Autor, publicação	Taxa de aloimunizados (%)	Localização (estado)	Mediana de idade (anos)
ANDRADE et al, 1999	3,2	RN	<15
MURAO & VIANA, 2005	9,9	MG	18,4
PINTO et al, 2011	12,7	AL	11,5
MOREIRA JUNIOR et al, 1996	12,9	SP	10,5
LINS, 2017	16,6	AM	jovens
MATSUURA, 2004	18	AM	-
FABRON et al, 2001	20,8	SP	35,5
HELMAN et al, 2011	22,6	SP	30
SIPPERT et al, 2016	41,6	SP	>30
ZANETTE et al, 2010	53,3	BA	>30

Contudo, a compatibilização estendida, que presume-se contribuir para uma menor ocorrência da aloimunização não seria capaz de evitar a formação de 12 (35,3%) anticorpos, em 8 (40,0%) indivíduos, os quais foram analisados à parte. (LASALLE-WILLIAMS et al, 2011; CAMPBELL-LEE et al, 2018).

Em um destes casos, encontram-se três indivíduos que formaram cinco anticorpos contra antígenos que, normalmente, não são fenotipados na rotina de bancos de sangue, o que torna difícil sua prevenção. Foram formados anticorpos contra os antígenos f, Mt^a, Vw, Wr^a, e um de alta frequência do sistema Rh. Uma hipótese levantada é a de que a compatibilização de fenótipos realizada de modo estendido acaba aumentando a chance de ocorrência de anticorpos contra os antígenos menos evidentes. (O'SUOJI et al, 2013).

Em outra situação, observaram-se cinco pacientes que formaram sete anticorpos contra antígenos do sistema Rh (C, D, e). Entretanto, eles haviam sido fenotipados como positivos para estes antígenos. Não há certeza se tratam-se de autoanticorpos ou de aloanticorpos contra antígenos variantes, que são frequentemente encontrados em pacientes falciformes. (CHOU et al, 2013; O'SUOJI et al, 2013; SILVY et al, 2014). A genotipagem destes indivíduos poderia contribuir para esta elucidação.

Nos demais casos, que incluem os anticorpos contra antígenos que são fenotipados rotineiramente e que excluem os formados contra antígenos presentes no indivíduo, obteve-se um total de 22 (64,7%) anticorpos em 12 (60,0%) pacientes.

Esse dado alternativo geraria uma taxa de 17,6% de aloimunizados na amostra, ligeiramente inferior ao geral.

Acredita-se que a compatibilização contribui para diminuir os casos citados acima, contudo, a despeito deste protocolo, esta taxa de 17,6% encontrada no HEMEPAR indica que há fatores que precisam ser investigados com mais cuidado.

Para explicar estes últimos casos, pode-se considerar a hipótese de transfusões de emergência fora do HEMEPAR realizada sem os cuidados de compatibilização estendida de bolsas. Ao menos um caso como este foi identificado neste trabalho.

Outra hipótese é a de que as transfusões com risco calculado possam estar contribuindo para esta taxa, as quais ocorrem quando não se dispõe de bolsas totalmente compatíveis e transfunde-se, após avaliação clínica do risco, uma bolsa com algum antígeno que o paciente não possui.

Ainda em tempo, as possibilidades de alguma falha humana na seleção da bolsa, de falha nos registros da fenotipagem propriamente dita, ou ainda, da ocorrência de aloimunização em gestações com fetos incompatíveis não podem ser desconsideradas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de aloimunização no HEMEPAR, de 23,5%, mostrou-se intermediária em relação ao encontrado em revisões bibliográficas e em trabalhos em instituições brasileiras.

A maior parte dos anticorpos encontrados foram contra antígenos pertencentes ao sistema Rh e Kell. Os mais frequentes foram os anti-C, anti-D e anti-K.

A aloimunização eritrocitária pode ser prevenida com a adoção práticas como a compatibilização estendida de fenótipos entre doadores e receptores, bem como a implementação de ferramentas que detectem antígenos variantes.

PREVALENCE OF RED BLOOD CELL ALLOIMMUNIZATION IN SICKLE CELL DISEASE PATIENTS AT A CENTER OF HEMATOLOGY AND HEMOTHERAPY IN SOUTHERN BRAZIL.

Luiz Henrique Braga

ABSTRACT

Introduction: Red blood cell transfusions are an important therapeutic alternative for patients with sickle cell disease but present some risks. One of them is erythrocyte alloimmunization, which is more frequent in sickle cell disease patients and which generates clinical complications, as well as difficulties in red blood cells matching. **Objectives:** This article aims to establish the prevalence of erythrocyte alloimmunization in patients with sickle cell disease attended at a hematology and hemotherapy center in Paraná, Southern Brazil. **Methods:** Through a retrospective study, data of patients diagnosed with sickle cell disease and undergoing transfusion therapy were collected from the Hematology and Hemotherapy Center of the state of Paraná, located in Curitiba, Paraná, Brazil. Data were tabulated and analyzed statistically and compared with the literature. **Results:** Of the 68 individuals in the sample, sixteen (23.5%) were alloimmunized. We identified 34 alloantibodies with 18 different specificities, where anti-C, anti-D and anti-K were the most frequent. **Conclusions:** The prevalence of alloimmunization found was intermediate in relation to that found in bibliographical reviews and in Brazilian centers. Antibodies against Rh and Kell system were most frequent.

Keywords: red blood cell alloimmunization. sickle cell disease. irregular red cell antibodies. blood transfusion therapy.

REFERÊNCIAS

ALVES, V.M.; MARTINS, P.R.J.; SOARES, S.; ARAUJO, G.; SCHMIDT, L.C.; COSTA, S.S.M.; LANGHI, D.M.; MORAES-SOUZA, H. Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v.34, n.03, p.206-11. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v34n3/pt_v34n3a12.pdf>. Acesso em 15 ago.2018.

ANDRADE, S.R.; BRITO, G.D.; CALADO, N.B., MARCOS C.P.M.; SERAFIM, E.S.S.M.; RODRIGUES, S.Red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell anemia. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v.31, p.195-97. 1999. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/08/RBAC_Vol31_n4-Completa.pdf>. Acesso em 10 jun.2018.

BAIOCHI, E.; NARDOZZA, L.M.M. Aloimunização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v.31, n.06, p. 311-9. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009000600008>>. Acesso em 15 jun.2018.

BRECHER, M.E. **Technical manual**. Bethesda, Maryland: AABB, 2005.

BUNN, H.F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **The New England Journal of Medicine**. v.337, n.11, p.762-9. 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/nejm199709113371107>>. Acesso em 10 dez.2018.

CAMPBELL-LEE, S.A.; GVOZDJAN, K.; CHOI, K.M.; CHEN, Y.; SARAF, S. L.; HSU, L.L.; GORDEUK, V.R.; STRAUSS, R.G.; TRIULZI, D.J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: assessment of transfusion protocols during two time periods. **Transfusion**. v.00, n.março, p-1-9. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/trf.14588>>. Acesso em 5 nov.2018.

CAMPBELL-LEE, S.A.; KITTLES, R.A. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: listen to your ancestors. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**. v.41, n.6, p.431-5. 2014. Disponível em: < <https://doi:10.1159/000369513>>. Acesso em 20 jun.2018.

CHOU, S.T.; JACKSON, T.; VEGE, S.; SMITH-WHITLEY, K.; FRIEDMAN, D.F.; WESTHOFF, C.M. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. **Blood-American Society of Hematology**. v.122, n.8, p.1062-71. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490623>>. Acesso em 5 nov.2018.

DA CUNHA GOMES, E.G.; MACHADO, L.A.F.; DE OLIVEIRA, L.C.; NETO, J.F.N. The erythrocyte alloimmunisation in patients with sickle cell anaemia: a systematic review. **Transfusion Medicine**. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi:10.1111/tme.12543>>. Acesso em 19 jul.2018.

DANIELSON, C.F. The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. **Therapeutic Apheresis**. v.6,

n.1, p.24-31. 2002. Disponível em: < <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00396.x>>. Acesso em 5 nov.2018.

FABRON, A.; BORDIN, J.O.; KERBAUY, J. Resumo da Tese. Estudo da significância clínica de aloanticorpos eritrocitários em pacientes com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v.23, n.2, p.121-122. 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842001000200011>>. Acesso em 18 dez.2018.

GIRELLO, A.L.; KÜHN, T.I.B.B. **Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária**. (4ª). São Paulo: Senac. 2016.

HARMENING, D. **Modern blood banking & transfusion practices**. Philadelphia: F. A. Davis Company, 2012.

HELMAN, R.; CANÇADO, R.D.; OLIVATTO, C.; Incidência de aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme: experiência de um centro em São Paulo. **Einstein**. v.9, n.2 pt 1, p.160-4. 2011. Disponível em: <<https://10.1590/S1679-45082011AO2003>>. Acesso em 15 jul.2018.

HENDRICKSON, J.E.; TORMEY, C.A. Understanding red blood cell alloimmunization triggers. **Hematology**. v.2016, n.1, p.446-51. 2016. Disponível em: <<https://doi:10.1182/asheducation-2016.1.446>>. Acesso em 23 ago.2018.

JOSEPHSON, C.D.; SU, L.L.; HILLYER, K.L.; HILLYER, C.D. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. **Transfusion Medicine Reviews**. v.21, n.2, p.118-33. 2007. Disponível em: <<https://doi:10.1016/j.tmr.2006.11.003>>. Acesso em 26 jun.2018.

KARAFIN, M.S.; WESTLAKE, M.; HAUSER, R.G.; TORMEY, C.A.; NORRIS, P.J.; ROUBINIAN, N.H.; WU, Y.; TRIULZI, D.J.; KLEINMAN, S.; HENDRICKSON, J.E. Risk factors for red blood cell alloimmunization in the recipient epidemiology and donor evaluation study. **British Journal of Haematology**. v.181, n.5, p.672-81. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.15182>>. Acesso em 14 ago.2018.

LASALLE-WILLIAMS, M.; NUSS, R.; LE, T.; COLE, L.; HASSELL, K.; MURPHY, J.R.; AMBRUSO, D.R. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center. **Transfusion**. v.51, n.8, p.1732-9. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.03045.x>>. Acesso em 5 nov.2018.

LIDANI, K.C.F.; BARROS, R.F.; BOVO, F. Relação entre prevalência da hemoglobina S e origem étnica de doadores de sangue no estado do Paraná. **Jornal Brasileiro de Medicina e Patologia Laboratorial**. v.51, n.4, p.212-7. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20150035>>. Acesso em 5 nov.2018.

LINS, P.A.C. **Avaliação das características laboratoriais da aloimunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme da Fundação Hospitalar de**

Hematologia e Hemoterapia do estado do Amazonas - FHEMOAM. 52f. Dissertação (Mestrado em Hematologia) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2017.

MATSUURA, M.M.; **Imunização eritrocitária em pacientes com doença falciforme no estado do Amazonas.** 68f. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2004.

MOREIRA JUNIOR., G.; BORDIN, J.O., KURODA, A.; KERBAUY, J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. **American Journal of Hematology.** v.52, n.3, p.197-200. 1996. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199607\)52:3<197::AID-AJH11>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199607)52:3<197::AID-AJH11>3.0.CO;2-D)>. Acesso em 15 jul.2018.

MURAO, M.; VIANA, M.B. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.** v.38, n.5, p.675-82. 2005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000500004>>. Acesso em 15 jul.2018.

O'SUOJI, C.; LIEM, R.I.; MACK, A.K.; KINGSBERRY, B.S.; RAMSEY, G.; THOMPSON, A.A. Alloimmunization in sickle cell anemia in the era of extended red cell typing. **Pediatric Blood Cancer.** v.60, n.9, p.1487-91. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/pbc.24530>>. Acesso em 5 nov.2018.

PINTO, P.C.A.; BRAGA, J.A.P.; SANTOS, A.M.N. Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v.57, n.6, p.668-73. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000600014>>. Acesso em 15 jul.2018.

SILVA, P.H.; ALVES, H.B.; COMAR, S.R.; HENNEBERG, R.; MERLIN, J.C.; STINGHEN, S.T. **Hematologia Laboratorial: teoria e procedimentos.** Porto Alegre: Artmed, 2016.

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.** v.99, n.7, p.e115-e117. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.3324/haematol.2014.104703>>. Acesso em 14 dez.2018.

SIPPERT, E.A.; VISENTAINER, J.E.L.; ALVES, H.V.; RODRIGUES, C.; GILLI, S.C.O.; ADDAS-CARVALHO, M.; SAAD, S.T.O.; COSTA, F.F.; CASTILHO, L. Red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease: correlation with HLA and cytokine gene polymorphisms. **Transfusion.** v.57, n.2, p.379-89. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/trf.13920>>. Acesso em 20 ago.2018.

TELEN, M.J.; AFENYI-ANNAN, A.; GARRETT, M.E.; COMBS, M.R.; ORRINGER, E.P.; ASHLEY-KOCH, A.E. Alloimmunization in sickle cell disease: changing antibody specificities and association with chronic pain and decreased survival.

Transfusion. v.55, n.6pt2, p.1378-87. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/trf.12940>>. Acesso em 20 ago.2018.

VIZZONI, A.G.; MOREIRA, H.M.M. Prevalência de aloimunização eritrocitária em pacientes portadores de anemia falciforme. **ABCS Health Sciences.** v.42, n.1, p.50-54. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v42i1.950>>. Acesso em 15 jul.2018.

WATANABE, A.M.; PIANOVSKI, M.A.D.; NETO, J.Z.; LICHTVAN, L.C.L.; CHAUTARD-FREIRE-MAIA, E.A.; DOMINGOS, M.T.; WITTIG, E.O. Prevalência da hemoglobina S no estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. **Cadernos de Saúde Pública.** v.24, n.5, p.993-1000. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000500006>>. Acesso em 5 nov.2018.

YAWN, B.P.; BUCHANAN, G.R.; AFENYI-ANNAN, A.N.; BALLAS, S.K.; HASSEL, K.L.; JAMES, A.H.; JORDAN, L.; LANZKRON, S.M.; LOTTENBERG, R.; SAVAGE, W.J.; TANABE, P.J.; WARE, R.E.; MURAD, M.H.; GOLDSMITH, J.C.; ORTIZ, E.; FULWOOD, R.; HORTON, A.; JOHN-SOWAH, J. Management of sickle cell disease. **JAMA.** v.312, n.10, p.1033. 2014. Disponível em: <[doi:10.1001/jama.2014.10517](https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517)>. Acesso em 5 jul.2018.

ZAGO, M.A.; PINTO, A.C. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** v.29, n.3, p.207-14. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000300003>>. Acesso em 20 ago.2018.

ZANETTE, A.M.D.; GONÇALVES, M.S.; SCHETTINI, B.S.; AGUIAR, L.M.; BAHIA, R.C.S.; NOGUEIRA, L.A.V.; BRANDÃO, C.J.F.; AZEVEDO, A.C.N.; ARAGÃO, L.R.; ARRUDA, S.M. Alloimmunization and clinical profile of sickle cell disease patients from Salvador - Brazil. **Ethnicity and Disease.** v.20, p.1-6. 2010. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9043>>. Acesso em 14 dez.2018.