

APLICABILIDADE DA FENOTIPAGEM ERITROCITÁRIA EM DOADORES VOLUNTÁRIOS E PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS

Romir Rodrigues

Docente Adjunto, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Curso de Farmácia, Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Paranaense – UNIPAR; Farmacêutico do Hemonúcleo Regional de Paranavaí, PR; E-mail: romir@unipar.br.

Danilo Silvestre Gerônimo

Especialista em Análises Clínicas pela UNICESUMAR - Centro Universitário de Maringá, PR; Farmacêutico Generalista.

Sidney Edson Mella Junior

Docente Adjunto, Mestre em Ciências Biológicas, Curso de Farmácia na UNICESUMAR - Centro Universitário de Maringá, PR.

Maria Luisa Dias Fraga Peron

Mestre em Análises Clínicas pela Universidade Estadual de Maringá - UEM; Diretora Técnica do Hemonúcleo Regional de Paranavaí, PR.

RESUMO: A aloimunização é a formação de anticorpos frente a antígenos na transfusão sanguínea incompatível e em gestantes. Pacientes com patologias crônicas, dependentes de transfusões sanguíneas, têm maior propensão de desenvolver aloimunização. A formação de aloanticorpo em politransfundidos depende do antígeno estimulador e do título. Além da resposta rápida, há também a formação de anticorpos de memória. Para o paciente politransfundido, hemocomponentes compatíveis, estabelece mínimos riscos de reações transfusionais e adicionalmente a fenotipagem eritrocitária possibilita uma maior disponibilidade de hemocomponentes compatíveis. O objetivo desta pesquisa é caracterizar a importância da fenotipagem eritrocitária do doador para outros antígenos além do ABO e Rh(D), determinando a frequência das reações transfusionais por aloanticorpos e possível imunogenicidade nos pacientes politransfundidos. O estudo foi realizado no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009, com amostra constituída de 960 usuários, sendo 316 receptores e 644 doadores cadastrados no Hemonúcleo Regional de Paranavaí. A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética do Centro Universitário Maringá, aprovado sob nº CEP 002/2010, CAAE 0001.0.299.000-10. Os dados foram analisados estatisticamente através do programa Prisma, versão 5.0, adotando nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os resultados demonstram que 29,82% dos receptores possuem aloanticorpo Anti-D, 13,16% crioaglutininas, 22,83% possuem dois aloanticorpos e 1,76% apresentam três aloanticorpos, sendo 75,32% atendidos na Clínica do Rim em Paranavaí, 17,09% na Santa Casa/Hospital Regional de Paranavaí, distribuídos na faixa etária de 46 a 60 anos. A presença de receptores para dois ou mais aloanticorpos aumenta a probabilidade de aloimunização. Quando o receptor possui dois aloanticorpos, como, por exemplo, Anti-D e Anti-M, desconsiderando a fenotipagem ABO, apenas 1,86% dos doadores são compatíveis. Considerando a fenotipagem ABO, diminui para 0,62% doadores. Ao considerar, além dos aloanticorpos, os antígenos eritrocitários que o receptor apresenta como negativo, escolhendo a compatibilização com antígenos de alta imunogenicidade, encontram-se 0,47% de doadores compatíveis, com antígenos de moderada imunogenicidade, reduz-se para 0,31% doadores compatíveis.

PALAVRAS-CHAVE: Aloimunização; Fenotipagem Sanguínea; Reações Transfusionais.

APPLICABILITY OF ERYTHROCYTE PHENOTYPING IN VOLUNTARY DONORS AND POLYTRANSFUSED PATIENTS

ABSTRACT: Alloimmunization is the formation of antibodies against antigens in incompatible blood transfusion and in pregnant women.

Chronically pathological patients and those dependent in blood transfusions may likely develop alloimmunization. The formation of allo-antibodies in polytransfused people depends on the stimulating antigens and the titer. Besides a fast response, there is also the formation of memory antibodies. In the case of polytransfused patients compatible hemocomponents establish minimal risks in transfusion reactions. Further, erythrocyte phenotyping gives a higher availability for compatible hemocomponents. Current research characterizes the importance of the donor's erythrocyte phenotyping for other antigens beside ABO and RH(D). They determine the frequency of transfusion reactions for allo-antibodies and possible immunogenicity in polytransfused patients. Assay was conducted between 31 December 2005 and 31 December 2009 with a sample of 960 patients, comprising 316 receivers and 644 donors enrolled at the regional Hemonucleus of Paranavaí. Research project had the approval of the Ethic Committee of the Cesumar (Protocol CEP 002/2010, CAAE 0001.0.299.000-10). Data were statistically evaluated by Prisma 5.0 at a 5% significance ($p < 0.05$). Results show that 29.82% of receptors have alloantibody Anti-D; 13.16% have crioagglutinins; 22.83% have two alloantibodies; 1.76% have three alloantibodies. Further, 75.32% are attended at the Kidney Clinic in Paranavaí; 17.09% in the Santa Casa/Hospital Regional de Paranavaí, for the age bracket ranging between 46 and 60 anos. Receptors for more than two or more alloantibodies increase the probability of alloimmunization. When the receptor has two alloantibodies as, for instance, Anti-D and Anti-M, disregarding ABO phenotyping, only 1.86% of donors are compatible. When ABO phenotyping is taken into consideration, the number of donors decreases to 0.62%. When erythrocytes antigens that receptor presents as negative are taken into account and the compatibility with antigens with high immunogenicity is chosen, only 0.47 of donors are compatible. This number is reduced to 0.31 of compatible donors with antigens featuring moderate immunogenicity.

KEY WORDS: Alloimmunization; Blood Phenotypology; Transfusion Reactions.

INTRODUÇÃO

1.1 DESCRIÇÃO DO PROBLEMA DE PESQUISA

Esta pesquisa visa discutir a incidência das reações transfusionais e o uso da fenotipagem eritrocitária como ferramenta essencial na prevenção destas reações, sendo

que a transfusão de hemocomponentes sempre envolve riscos, podendo ser leves, moderados ou graves.

Pacientes com perda aguda de sangue ou anemia sintomática, frequentemente, requerem transfusão de hemocomponentes e, embora a transfusão seja uma forma de terapia segura e efetiva, existe o risco de efeitos adversos. A transfusão de sangue pode gerar vários problemas, dentre eles: risco da transmissão de doenças, tais como AIDS, hepatite, doença de chagas, sífilis (entre outras), reações adversas de origem imunológicas e não imunológicas causadas pelo próprio hemocomponentes (GEOF; BROMILOW, 2007).

A transfusão sanguínea é um procedimento de alto custo e há um grande risco de transmissão viral e de outras infecções, reações hemolíticas, alérgicas, aloimunização, imunossupressão e injúria pulmonar aguda. Transfusões repetidas podem levar à sobrecarga de ferro corporal, sendo fundamental que profissionais da área da saúde conheçam os princípios básicos da boa prática transfusional e compartilhem das responsabilidades das indicações com outros especialistas e demais envolvidos (ÂNGULO, 1998; BARRETTI; DELGADO, 2007).

Entre os riscos leves, a instalação incorreta, sem ambientação do hemocomponente, é mais comum, podendo ocorrer desde calafrios, urticária, entre outros, geralmente não causando danos ao paciente. Os riscos moderados e graves dependerão do antígeno irregular envolvido, podendo a reação transfusional ocorrer imediatamente ou tardia (BRASIL, 2007; MENDES; SOUZA, 2011).

As reações decorrentes de transfusões sanguíneas e hemoderivados poderiam ser evitadas, pois os benefícios deste procedimento devem superar os riscos. Os sinais e sintomas mais frequentes são: mal-estar, tremores, calafrios, febre (superior a 38° C), sudorese, palidez cutânea, mialgia, taquicardia, taquipneia, cianose, náuseas, vômitos, entre outros. Embora estes sinais e sintomas sejam inespecíficos para determinar o tipo de reação transfusional é necessária a investigação laboratorial e o seguimento clínico do paciente (OLIVEIRA; COZAC, 2003; CARRAZZONE et al., 2006; LUDWIG; ZILLY, 2007; MENDES; SOUZA, 2011).

Desde que o sistema ABO foi descoberto, em 1900, foram descritos mais de 250 antígenos eritrocitários,

organizados em sistemas, séries e coleções. Os anticorpos antieritrocitários classificam-se em regulares e irregulares. Os primeiros se desenvolvem naturalmente após o nascimento, como anti-A, anti-B e anti-AB, todos do sistema ABO. Os irregulares (sistemas Rh, Kell, MNS, Lewis, Duffy, Kidd e outros) se desenvolvem em decorrência de transfusões ou gestações incompatíveis, não sendo encontrados normalmente (MARTINS et al., 2008).

A aloimunização é a formação de anticorpos quando há a ocorrência de exposição do indivíduo a antígenos não próprios, como ocorre, por exemplo, na transfusão de sangue incompatível e em gestantes, cujos fetos expressam em suas células sanguíneas antígenos exclusivamente de origem paterna, os quais podem chegar à circulação materna durante a gestação ou no parto (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

A aloimunização eritrocitária é frequente em pacientes politransfundidos, gerando dificuldades transfusionais, principalmente quando há presença de antígenos de alta frequência e/ou combinação de anticorpos, os quais, não são detectados na rotina de Banco de Sangue. A preocupação da medicina transfusional é selecionar hemácias compatíveis para transfusão, em pacientes politransfundidos aloimunizados (CRUZ et al., 2011). Neste caso, a identificação dos antígenos estimuladores de formação de aloanticorpos, através da fenotipagem eritrocitária é de suma importância, principalmente em gestantes e pacientes politransfundidos, prevenindo reações transfusionais, possibilitando encontrar o hemocomponente sanguíneo compatível antigenicamente, excluindo os antígenos irregulares positivos (que poderiam provocar aloimunizações posteriores) e compatibilizando com antígenos irregulares negativos, evitando aloimunizações futuras (CASTILHO, 2008; CRUZ et al., 2011).

A imunogenicidade do paciente vai aumentando à medida que novos aloanticorpos são formados, tornando-se cada vez mais difícil encontrar hemocomponentes compatíveis. É importante lembrar que a taxa de aloimunização eritrocitária pode diferir entre determinadas regiões ou países, devido a diferenças entre o padrão fenotípico eritrocitário da população de doadores e dos receptores (VICHINSKY et al., 1990;

MOREIRA et al., 1996; BORDIN, 2007). A identificação das características dos pacientes com maior risco para aloimunização eritrocitária pode facilitar a decisão de limitar o uso de unidades com fenotipagem compatível ampliada (além de ABO e Rh) para os pacientes com maior risco (BORDIN, 2007).

A fenotipagem eritrocitária é uma ferramenta profilática em relação à aloimunização, demonstrando sua importância prevenindo reações transfusionais, muitas vezes graves, sendo para o paciente politransfundido o grande diferencial, pois estes necessitam de transfusão regularmente, minimizando assim os riscos de qualquer efeito indesejável, proporcionando maior e melhor sobrevida do paciente (CASTILHO, 2008, BORTOLOTTI et al., 2011). Além da fenotipagem eritrocitária, a incidência de aloimunização parece decrescer com o uso mais disseminado de componentes leucorreduzidos, embora a aloimunização e a refratariedade à transfusão de plaquetas ainda sejam problemas clínicos significantes (MAGALHÃES, 2008).

Para o paciente politransfundido, o hemocomponente compatível com antígenos que ele não apresenta, proporcionará transfusões com o mínimo risco de reações e possibilitará, através da fenotipagem eritrocitária, uma maior disponibilidade de hemocomponentes compatíveis previamente identificados, em caso de em uma nova transfusão.

1.2 OBJETIVO DA PESQUISA

O objetivo da pesquisa é caracterizar a importância da fenotipagem eritrocitária completa do doador para outros antígenos além do ABO e Rh(D), determinando a frequência das reações transfusionais e possível imunogenicidade nos pacientes politransfundidos, visando evitar reações transfusionais.

2 MÉTODO

2.1 FONTES DE INFORMAÇÕES

Dados digitais dos registros de reações transfusionais e de fenotipagem de 644 doadores e 316 receptores cadastrados no Hemonúcleo Regional de

Paranavaí perfazendo um total de 960 usuários, no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009.

2.2 MATERIAL/EQUIPAMENTO

Utilizou-se uma planilha obtida através do programa SISFEN (Sistema de Fenotipados), onde se encontram registrados nesta base de dados os doadores e receptores com Pesquisa de Anticorpo Irregular (Negativo/Positivo), tipo sanguíneo, sexo, raça, nome, endereço completo, telefone e fenotipagem completa. Para tratar as informações obtidas, serão utilizados laptops.

2.3 LOCAL

Os dados foram obtidos a partir da base de dados do Hemonúcleo Regional de Paranavaí, que é um órgão público do Governo do Paraná, vinculado ao Consórcio Intermunicipal de Saúde da Associação dos Municípios do Noroeste do Paraná (CIS/AMUNPAR). Este atende hospitais dos 28 municípios desta região, inclusive Clínica do Rim, Santa Casa de Paranavaí, Hospital e Maternidade Unimed, em Paranavaí - PR.

2.4 PROCEDIMENTO

Esta pesquisa tem, como foco principal, minimizar ou evitar reações transfusionais em pacientes politransfundidos e a aplicação da identificação prévia de antígenos eritrocitários por meio da técnica de fenotipagem completa de receptores e doadores como ferramenta para prevenção de tais reações. Não houve riscos para os pacientes ou doadores nesta pesquisa, pois as informações foram obtidas através de banco de dados eletrônico, sendo os resultados divulgados ao Hemonúcleo Regional de Paranavaí, após conclusão da pesquisa.

A revisão bibliográfica foi realizada em livros, artigos, bases de dados da internet, tais como, Scielo, Google Acadêmico, Pubmed, Scopus, Science Direct, JAMA, entre outros, para contextualizar o tema, usando as palavras chave aloimunização, fenotipagem sanguínea, doença hemolítica perinatal, reações transfusionais.

Os critérios para inclusão e/ou exclusão de indivíduos como doadores aptos obedeceram ao estabelecido na RDC 153 de julho de 2004 (princípios gerais, letra B), coincidentes com a atual Portaria 1353, de 13 de julho e 2011, bem como a concordância em participar do cadastro e aceitação em doar para um paciente específico, quando solicitado pelo Hemonúcleo Regional de Paranavaí; e para receptores, o critério para inclusão no Sistema de Fenotipados (SISFEN) é que seja paciente politransfundido, com mais de duas transfusões no ano, independente da idade, e que seja portador de patologias crônicas como, por exemplo, insuficiência renal crônica, talassemia, anemia falciforme, hemofilia.

A realização da presente pesquisa quantitativa foi através da coleta de dados no Sistema de Fenotipados (SISFEN), ancorado na plataforma ACCESS, instalado em um computador do Hemonúcleo Regional de Paranavaí - PR. O SISFEN é um programa que permite o cadastro separado dos dados relativo a doadores e receptores, no qual são registrados nesta base de dados os doadores e receptores com Pesquisa de Anticorpo Irregular (Negativo/Positivo), tipo sanguíneo, sexo, nome, raça, endereço completo, telefone e fenotipagem completa.

Este programa possui um sistema de filtro, onde se busca o receptor pelo nome, número de doação, número do SUS, tipo sanguíneo, fenótipos mais raros ou mais frequentes. Com isso é possível buscar o doador voluntário compatível com o receptor em questão e, atendendo os critérios de aptidão para a doação, este possa realizar uma doação dirigida ao receptor politransfundido.

Os dados foram organizados para análise, incluindo estatística dos resultados, que será tratado através do programa Prisma, versão 5.0, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética do Centro Universitário Maringá, aprovado sob nº CEP 002/2010, CAAE 0001.0.299.000-10.

Os resultados são apresentados em forma de tabelas e gráficos; e executada a redação final do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 RECEPTORES E DOADORES

No período analisado, o cadastrado no Sistema de Fenotipagem (SISFEN) possuía 316 receptores, dos quais 36,07% (114) com Pesquisa de Anticorpos Irregulares com PAI positivo, sendo que neste grupo 13,16% (15) desenvolveram reações transfusionais significativas, com elevação de temperatura; e 63,92% (202) com PAI negativo. O cadastro de receptores com identificação de PAI positivo tem por finalidade o registro do aloanticorpo identificado na reação transfusional e com essa informação, fornecer hemocomponente compatível, evitando reações transfusionais com o aloanticorpo desenvolvido, ou reações tardias com outros aloanticorpos eritrocitários do receptor.

O intuito do cadastro de receptores politransfundidos, com PAI negativo, refere-se à atitude da prevenção de ocorrência de reações transfusionais por aloanticorpos, fornecendo hemocomponentes fenotipados, o mais próximo possível do fenótipo do receptor. Também no SISFEN estão cadastrados 644 doadores, perfazendo um total de 960 usuários registrados no sistema SISFEN no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009.

3.1.1 Distribuição Por Sexo

Nos receptores, o grupo PAI positivo, em relação à distribuição por sexo, 74% (84) é do sexo feminino e 26% (30) do sexo masculino, sendo esta maior incidência de receptores do sexo feminino nesse grupo, atribuída a pacientes femininas que apresentam antígeno D (Rh) negativos, múltiparas, aloimunizadas por Anti-D de gestações anteriores ou por vacinação com anti-Rh (0). Nos receptores do grupo PAI negativo 50,5% (102) é do sexo feminino e 49,5% (100) do sexo masculino. Observou-se nos doadores voluntários, distribuição contrária em relação aos receptores, no qual 64% (415) são do sexo masculino, enquanto 36% (229) são do sexo feminino.

3.1.2 Distribuição Por Faixa Etária

Nos receptores, tanto no grupo PAI positivo como no PAI negativo, a maior frequência destes situa-se na faixa de idade de 46 a 60 anos. Em contrapartida, a distribuição por idade dos doadores voluntários ocorreu com maior frequência na faixa de 26 a 50 anos (Figuras 1 e 2). Esperava-se uma maior frequência de doadores voluntários, na faixa de idade dos 18 aos 21 anos, porém, devido aos critérios de triagem no ato de doação, foram considerados inaptos muitos dos possíveis doadores nessa faixa etária. Observa-se, também, que a maior parte dos receptores têm 50 anos ou mais, caracterizando uma maior necessidade de transfusões em faixas etárias mais elevadas.

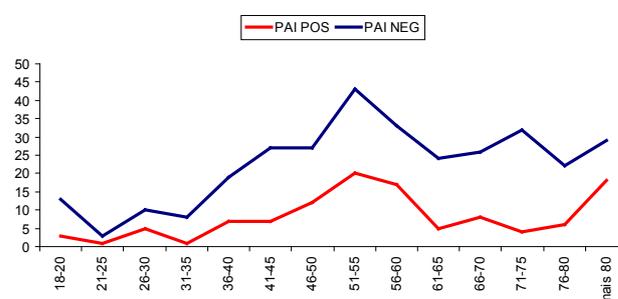


Figura 1. Distribuição por faixa etária, dos receptores cadastrados no Hemonúcleo Regional de Paranavaí, dos grupos com Pesquisa de Anticorpo Irregular Positiva e Pesquisa de Anticorpo Irregular negativa, no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009 ($p = 0,02866$, $p < 0,05$).

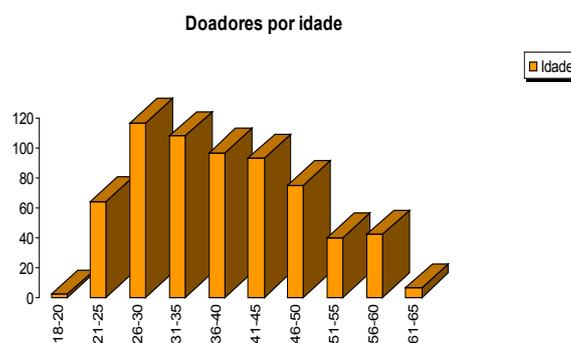


Figura 2. Distribuição por faixa etária, dos doadores voluntários atendidos no Hemonúcleo Regional de Paranavaí no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009 ($p = 7,93 \times 10^6$, $p < 0,05$).

3.1.3 Distribuição por Fenotipagem ABO

Em relação à distribuição das fenotipagens sanguíneas nos receptores, no grupo PAI positivo (114): 28,07% (32) são O positivo, 22,81% (26) são A negativo, 20,18% (23) são A positivo, 12,28% (14) são O negativo, 9,65% (11) são B positivo, 2,63% (03) são B negativo e 2,63% (03) são AB negativo e 1,75% (02) são AB positivo. No grupo PAI positivo, a maior incidência de receptores com antígeno D (Rh) negativo em comparação ao Rh positivo, possivelmente deve-se a ocorrência de receptores do sexo feminino, múltiparas ou por vacinação anti D-(Rh-0).

No grupo PAI negativo (202): 46,53% (94) são O positivo, 31,19% (63) são A positivo, 7,43% (15) são B positivo, 5,45% (11) são O negativo, 4,46% (09) são AB positivo, 2,48% (05) são A negativo, 1,49% (03) são B negativo e 0,99% (02) são AB negativo (figura 05). Ao contrário do grupo PAI positivo, o grupo PAI negativo apresenta uma maior incidência de doadores com Rh positivo (Figura 3).

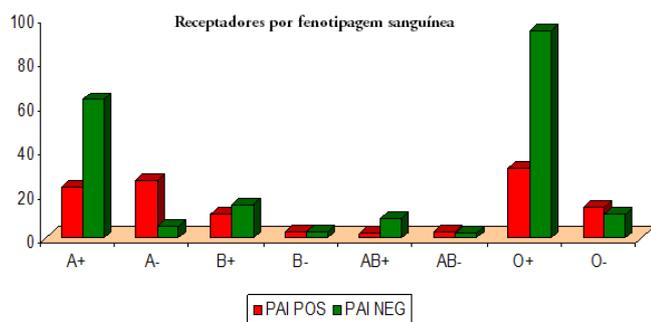


Figura 3. Distribuição por tipos sanguíneos, dos receptores cadastrados no Hemonúcleo Regional de Paranavaí no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009, com Pesquisa de Anticorpo Irregular Positiva ($p = 0,0489$, $p < 0,05$) e Pesquisa de Anticorpo Irregular Negativa ($p = 0,1113$, $p > 0,05$).

Nos doadores voluntários, a distribuição por fenotipagem sanguínea tem a seguinte frequência: 72,67% (468) são O positivo, 13,98% (90) são A positivo, 7,30% (47) são O negativo, 3,57% (23) são B positivo, 2,17% (14) são A negativo e 0,32% (02) de AB negativo e positivo e nenhum doador B negativo (Figura 4). Esta distribuição apresenta este perfil devido aos critérios estabelecidos pelo Hemonúcleo Regional de Paranavaí, para inclusão de doadores no cadastro SISFEN, entre eles, duas ou mais

doações ao ano, concordância em participar do cadastro e aceitação em doar para um paciente específico (quando solicitado), residência fixa na cidade de Paranavaí - PR, além de critérios estabelecidos pela RDC 153 de junho de 2004, coincidentes com a atual Portaria 1353/2011.

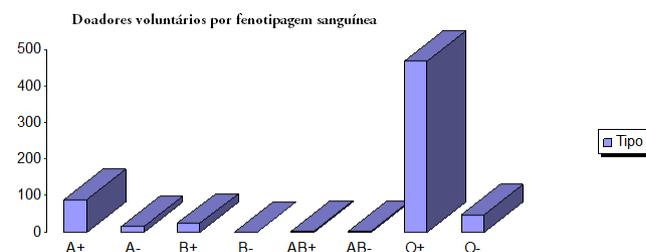


Figura 4. Distribuição por tipos sanguíneos, dos doadores atendidos no Hemonúcleo Regional de Paranavaí no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009 ($p = 0,1153$, $p > 0,05$).

3.1.4 Distribuição por Locais de Atendimento

Em relação aos locais de atendimento dos receptores: 75,32% (238) são atendidos na Clínica do Rim em Paranavaí, 17,09% (54) são atendidos na Santa Casa/Regional em Paranavaí e 7,59% (24) provêm de outros hospitais ou clínicas. Os doadores voluntários são provenientes de vários municípios, onde 83,70% (539) são oriundos de Paranavaí e 16,30% (105) de outros municípios, demonstrando que o número de receptores na cidade de Paranavaí é superior ao número de doadores, o que implica na necessidade de doadores advindos de outros municípios, devido provavelmente ao grande número de receptores politransfundidos, atendidos na Clínica do Rim, procedentes de outros municípios da região AMUNPAR.

3.1.5 Distribuição por Aloanticorpos Identificados

Em relação à distribuição de aloanticorpos identificados nos receptores: 29,82% (34) possuem Anti-D, 13,16% (15) crioglutinininas, 22,83% (26) possuem dois aloanticorpos e 1,76% (02) apresentam três aloanticorpos. Estes dados estão de acordo com citados por Bordin (2007), no qual pacientes transfundidos cronicamente, a aloimunização pode atingir 50%, entretanto, a incidência de anticorpos clinicamente relevantes em pacientes transfundidos, ocasionalmente, não é perfeitamente

conhecida. Estima-se que cerca de 1% dos pacientes são sensibilizados a cada unidade de hemácias transfundida. O que chama a atenção é a presença de receptores com dois ou mais aloanticorpos, o que determina a maior probabilidade de aloimunização, com possíveis reações transfusionais, aumentando progressivamente o grau de dificuldade na compatibilização de hemocomponentes para uma transfusão segura (Tabela 1).

pacientes com anticorpo detectados antes da transfusão, 8,9% desenvolveram anticorpos adicionais, sendo os mais frequentes: anti-Jk, anti-E e anti-K. A formação de aloanticorpos adicionais também foi citada por Magalhães (2008) em seu estudo em pacientes com insuficiência medular.

Em pesquisa realizada por Bordin (2007), entre todos os pacientes sensibilizados, novos anticorpos foram

Tabela 1. Distribuição de anticorpos eritrocitários, presente nos receptores cadastrados no Hemonúcleo Regional de Paranavai no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009 ($p = 0,000104$, $p < 0,05$).

Alonticorpos	PAI POS	%	Doadores compatíveis	Percentual de doadores
Anti-c	2	1,75	105	16,30
Anti-c + Anti-E	1	0,88	97	15,06
Anti-c + Anti-E + Anti-K	1	0,88	90	13,98
Anti-C + Anti-K	5	4,39	220	34,16
Anti-c + Anti-Lea	1	0,88	86	13,35
Anti-D	34	29,82	62	9,63
Anti-D + anti-C	6	5,26	59	9,16
Anti-D + anti-K	1	0,88	62	9,63
Anti-D + Anti-M	1	0,88	12	1,86
Anti-Dia	3	2,63	0	0,00
Anti-E	7	6,14	466	72,36
Anti-E + anti-Jka	1	0,88	96	14,91
Anti-E + Anti-K	7	6,14	446	69,25
Anti-E + Anti-K + Anti-M	1	0,88	96	14,91
Anti-Fya	2	1,75	280	43,48
Anti-Jkb	2	1,75	208	32,30
Anti-K	9	7,89	623	96,74
Anti-K + anti-Fya	1	0,88	270	41,93
Anti-K + anti-Lea	1	0,88	544	84,47
Anti-K + Anti-P1	1	0,88	98	15,22
Anti-Lea	2	1,75	568	88,20
Anti-Leb	4	3,51	202	31,37
Anti-M	4	3,51	126	19,57
Anti-S	2	1,75	329	51,09
Crioaglutininas	15	13,16	0	0,00

A presença de anticorpos adicionais demonstra um comportamento imunogênico específico, pelo qual, em estudo realizado por Heddle et al. (1994) em 86

detectados dentro de 14 dias após transfusão em 16,8% dos pacientes e, após 14 dias, em 8,2%. Um subgrupo (50%) dos receptores de transfusão foi novamente testado

para aloimunização devido à nova indicação transfusional e 0,4% pacientes deste subgrupo foi retestados até três dias após a transfusão, desenvolvendo novos anticorpos.

No Japão foi descrito um caso de reação hemolítica tardia ocasionada por três anticorpos diferentes. O paciente era um homem hemofílico de 76 anos, com história de transfusão prévia. Ao submeter-se a uma cirurgia recebeu oito unidades de concentrado de hemácias com prova cruzada compatíveis. Após sete dias, foram detectados anticorpos anti-D e o paciente apresentou icterícia, aumento de bilirrubina total e lactato desidrogenase. Este é um anticorpo de importância clínica que causa hemólise severa em recém-natos. No 16º dia houve nova reação devido ao desenvolvimento de anticorpos anti-Jka. Este anticorpo liga-se a imunoglobulina IgG e causa hemólise intravascular. Estes últimos anticorpos não são detectáveis pelos testes pré-transfusionais mais comumente utilizados e por isto está frequentemente envolvidos em reações hemolíticas. O terceiro episódio de reação ocorreu 39º dias após a cirurgia e foi devido a anticorpos anti-E. Apesar das reações hemolíticas tardias serem causadas por respostas imunes secundárias, a presença de anti-E resulta de resposta imune primária. Neste caso, além da prova cruzada compatível e do autocontrole negativo, o teste de antiglobulina direto (TAD) também é negativo, provavelmente pela remoção das hemácias sensibilizadas durante a hemólise (YASUDA et al., 2000).

As crioaglutininas são anticorpos a frio dirigidos contra membrana das hemácias, porém, não são envolvidos nas reações transfusionais por aloanticorpos.

3.1.6 Imunogenicidade

Estratificando o aloanticorpo Anti-D, quando utilizado este como único critério de seleção na busca de doadores voluntários ou quando este se encontra associado com Anti-K, encontramos a distribuição e doadores voluntários compatíveis conforme estabelecido na tabela 2. Quando é adicionado ao Anti-D o aloanticorpo Anti-C no refino da busca de doadores voluntários compatíveis encontram-se os resultados expressos na tabela 3.

Entretanto, quando se busca a compatibilidade de doadores voluntários com receptor portador de Anti-D e Anti-M, a distribuição dos doadores voluntários divididos por fenotipagem ABO e Rh encontra-se especificado na tabela 4.

Tabela 2. Distribuição dos doadores voluntários, por fenotipagem ABO e Rh compatíveis com receptor portador de aloanticorpos Anti-D, ou Anti-D com Anti-K, cadastrados no Hemonúcleo Regional de Paranaíba - PR, no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009.

Receptor Anti-D, ou associado Anti-K			
Doadores	Distribuição	%	Doadores compatíveis (%)
A negativo	14	22,58	2,17
B negativo	0	0,00	0,00
AB negativo	1	1,61	0,16
O negativo	47	75,81	7,30
Total	62	100,00	9,63

Tabela 3. Distribuição dos doadores voluntários estratificados pela fenotipagem ABO e Rh compatíveis com receptor portador de aloanticorpos Anti-D com Anti-C, cadastrados no Hemonúcleo Regional de Paranaíba - PR, no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009.

Receptor Anti-D + Anti-C			
Doadores	Distribuição	%	Doadores compatíveis (%)
A negativo	14	23,73	2,17
B negativo	0	0,00	0,00
AB negativo	0	0,00	0,00
O negativo	45	76,27	6,99
Total	59	100,00	9,16

Tabela 4. Distribuição dos doadores voluntários, estratificados pela fenotipagem ABO e Rh compatíveis com receptor portador de aloanticorpos Anti-D associado ao Anti-M, cadastrados no Hemonúcleo Regional de Paranaíba - PR, no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009.

Receptor Anti-D + Anti-M			
Doadores	Distribuição	%	Doadores compatíveis (%)
A negativo	4	33,33	0,62
B negativo	0	0,00	0,00
AB negativo	0	0,00	0,00
O negativo	8	66,67	1,24
Total	12	100,00	1,86

Considerando apenas critérios de compatibilização com os aloanticorpos adquiridos, não levando em consideração quaisquer outros antígenos negativos que o receptor apresente, temos as seguintes probabilidades:

- quando se adquire um único aloanticorpo, como por exemplo, Anti-D, temos disponíveis 62 (9,63%) doadores disponíveis, não levando em conta a fenotipagem ABO. Quando considerado fenotipagem ABO, temos 2,17% (14) doadores A negativo, 0,16% (01) doador AB negativo e 7,30% (47) doadores O negativo, e nenhum doador B negativo;
- quando se associam os aloanticorpos Anti-D com Anti-K, pelo fato da distribuição de K negativo ser de 95,26% na amostra de doadores voluntários, o perfil não se altera devido ao grande percentual negativo deste antígeno na amostra analisada;
- quando o receptor adquire os aloanticorpos Anti-D com Anti-C, temos registrados 9,16% (59) doadores compatíveis, sendo que a distribuição do antígeno C negativo é de 34,86% na amostra de doadores voluntários. Neste caso o perfil altera-se devido à média distribuição negativa deste antígeno na amostra analisada, possibilitando busca de 2,17% (14) doadores A negativo e 6,99% (45) doadores O negativo. Não foram localizados doadores para essa associação de anticorpos, com fenotipagem B ou AB negativo;
- quando o receptor em questão possui os aloanticorpos Anti-D associado ao Anti-M, temos cadastrados 1,86% (12) doadores compatíveis. Considerando a distribuição de M negativo é de 19,27% na amostra de doadores, reduz-se significativamente a compatibilização, devido à baixa distribuição negativa deste antígeno na amostra analisada, levando em conta o sistema ABO, encontra-se 0,62% (04) doadores A negativo e 1,24% (08) doadores O negativo. Não foram localizados doadores para essa associação de anticorpos com fenotipagem B ou AB negativo.

Para se evitar reação antígeno-anticorpo, em uma medida corretiva, quando se associa no critério de refino na busca de doadores com antígenos negativos de alta incidência aumentam-se as possibilidades de compatibilização; ao passo que, quando se realiza a seleção através de associação com antígenos negativos de baixa incidência, as possibilidades reduzem-se drasticamente, promovendo uma grande dificuldade de hemocomponentes que não promovam reações transfusionais ou produção de aloanticorpos.

Em uma medida preventiva, quando levamos em consideração os antígenos negativos que o receptor possui, as chances de compatibilização reduzem a valores mais drásticos, chegando a não ser possível encontrar nenhum doador compatível. Para minimizar esta problemática, buscamos a compatibilização inicial com os aloanticorpos adquiridos (medida corretiva), seguidos dos antígenos negativos do receptor que são de alta imunogenicidade, média imunogenicidade e baixa imunogenicidade (medidas preventivas), conforme distribuição no quadro 1.

QUADRO 1. Distribuição da imunogenicidade antigênica, nos doadores voluntários cadastrados no Hemonúcleo Regional de Paranavaí - PR, no período de 31 de dezembro de 2005 a 31 de dezembro de 2009.

Antígenos	Imunogenicidade		
	Alta	Moderada	Baixa
D	XXXXXX		
C	XXXXXX		
c	XXXXXX		
K	XXXXXX		
E	XXXXXX		
e	XXXXXX		
Fya		XXXXXX	
Fyb		XXXXXX	
Jka		XXXXXX	
Jkb		XXXXXX	
Lea		XXXXXX	
Leb		XXXXXX	
Kpa		XXXXXX	
Kpb			XXXXXX
Cw			XXXXXX
Lua			XXXXXX
Lub			XXXXXX
M			XXXXXX
N			XXXXXX
P1			XXXXXX
S			XXXXXX
s			XXXXXX

Para exemplificar a dificuldade transfusional, em receptor politransfundido com incidência de aloanticorpos de alta e média imunogenicidade, mostramos o caso clínico real abaixo.

G. N. L., sexo feminino, casada, 69 anos, tipo sanguíneo A negativo, portadora de insuficiência renal crônica há mais de 5 anos, hemodialisada na Clínica do Rim de Paranavai – PR, paciente politransfundida, com identificação de aloanticorpos Anti-D e Anti-M, apresentando identificação fenotípica positiva para os seguintes antígenos: cc, ee, kk, KpbKpb, JkaJkb, Lebleb, LubLub, NN, Ss, FybFyb, e identificação negativa para: Cw, C, E, K, Kpa, P1, Lea, Lua, M, Fya. Necessitou de transfusão sanguínea após hemodiálise com solicitação de dois concentrados de hemácias.

Ao receber a notificação da necessidade destas bolsas de concentrado de hemácias o laboratório realizou uma busca em seu sistema, seguindo os seguintes critérios:

- a) compatibilização com aloanticorpos e fenotipagem sanguínea ABO: Anti-D e Anti-M, onde foram localizados 0,62% (4) doadores compatíveis;
- b) seguidos de compatibilização com antígenos de alta imunogenicidade negativos no paciente: antígenos C, E, K, encontrando-se 0,47% (3) doadores compatíveis;
- c) seguidos de compatibilização de antígenos de moderada imunogenicidade: antígenos Kpa e Lea, encontrou-se 0,31% (2) de doadores compatíveis, e quando acrescentado o antígeno Fya no refino da busca, não foi encontrado nenhum doador compatível;
- d) a partir desse critério de busca, não se encontrou nenhum doador compatível a esta receptora.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aloimunização eritrocitária está presente no cotidiano de receptores politransfundidos. Em nosso estudo 36,7% apresentaram anticorpos irregulares, sendo o mais frequente o Anti-D, com maior incidência

no sexo feminino. Estes pacientes não possuíam fenotipagem estendida, ou seja, além do sistema ABO e Rh. A fenotipagem eritrocitária estendida para doadores e receptores, embora ainda não obrigatória pela legislação vigente, demonstra a importância da identificação das diferenças fenotípicas entre doadores e receptores, com o intuito de evitar a aloimunização, complicação corrente em terapia transfusional.

A utilização de concentrado de hemácias fenotipadas para os antígenos mais imunogênicos dos sistemas Rh (D > c > E > C > e), Kell, Duffy, Kidd e MNS é essencial para se evitar a formação de novos aloanticorpos, pois indivíduos aloimunizados são mais suscetíveis à produção de anticorpos irregulares em comparação à indivíduos não sensibilizados.

O baixo índice de aloimunização eritrocitária encontrado neste estudo, quando comparado aos dados da literatura, é consequência da implantação da fenotipagem eritrocitária, para os pacientes passíveis de receberem transfusões crônicas ou politransfundidos, como, por exemplo, os portadores de anemia falciforme, talassemias e doenças renais crônicas. Estes receptores têm alta probabilidade (imunogenicidade) de formar aloanticorpos isolados ou em combinação, autoanticorpos e anticorpos contra antígenos de baixa incidência, coincidentes com muitos estudos publicados.

A imunogenicidade aumenta à medida que novos aloanticorpos são formados, dificultando a compatibilidade de hemocomponentes para uma transfusão segura. Quando ocorre formação de dois ou mais aloanticorpos, no qual os antígenos estimuladores são de alta frequência negativa na população de doadores, as chances de compatibilidade de hemocomponentes são melhores. O contrário acontece quando o aloanticorpo formado encontra-se em associação com antígenos com baixa frequência negativa nos doadores. Portanto, pacientes politransfundidos requerem atenção redobrada em transfusões sanguíneas, através da utilização de hemocomponentes fenotipados e leucodepredados.

A fenotipagem eritrocitária é um método de fácil execução e baixo custo. A implantação de tal rotina em todos os serviços de medicina transfusional contribuirá, sensivelmente, para aumentar a segurança transfusional em nosso país, principalmente em pacientes politransfundidos.

REFERÊNCIAS

- ANGULO, I. L. Introdução à prática transfusional / Introduction to the transfusional practice. *Introdução à prática transfusional / Introduction to the transfusional practice*. **HB Cient**, v. 5, p. 70-84, 1998.
- BAIOCHI, E.; NARDOZZA, L. M. M. Aloimunização. **Rev. Bras. Ginec. Obst.**, v. 5, p. 311-319, 2009.
- BARRETTI, P.; DELGADO, A. G. Transfusão. **J. Bras. Nefrol.**, v. 29, n. 4, p. 21-23, 2007.
- BORDIN, J. O. Aloimunização após transfusão de concentrado de hemácias em pacientes atendidos em um serviço de emergência. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 29, p. 333-343, 2007.
- BORTOLOTTI, A. N.; MIKALUSCAS, M. M.; MURARI, A. L.; SILVA, J. E. P. Frequência do sistema Rh e Kell nos doadores do hemocentro de Santa Maria-RS. **Saúde (Santa Maria)**, v. 37, n. 2, p. 4956, 2011.
- BRASIL, Ministério da saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Hemovigilância: manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 124p.
- CARRAZZONE, C. F. V. et al. Screening of diseases transmissible by blood in recipients prior to transfusion at a university hospital in the northeast of Brazil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 28, n. 1, p. 24-27, 2006.
- CASTILHO, L. O futuro da aloimunização eritrocitária. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 30, n. 4, p. 261-262, 2008.
- CRUZ, R. O.; MOTA, M. A.; CONTI, F. M.; PEREIRA, R. A. A.; KUTNER, J. M.; ARAVECHIA, M. G.; CASTILHO, L. Prevalence of erythrocyte alloimmunization in polytransfused patients. **Einstein**, v. 9, n. 1, p. 173-83-178, 2011.
- GEOF, D; BROMILOW, I. **Essential Guide to Blood Groups**. Massachusetts: Blackwell, 2007. 94p.
- HEDDLE, N. M.; LUBA, K.; SINGER, J.; RICHARDS, C.; FEDAK, P.; WALKER, I.; KELTON, J. G.. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. **N. Engl. J. of Med.**, v. 331, n. 10, p. 625-628, 1994.
- LUDWIG L.; ZILLY, A. Reações Transfusionais Ligadas ao Sistema ABO. **News Lab**. ed. 84, p. 102-112. 2007.
- MAGALHÃES, Silvia M. M. Alloimmunization in bone marrow failure. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, p. 1-4, 2008.
- MARTINS, M. L.; CRUZ, K. V. D.; SILVA, M. C. F. ; VIEIRA, Z. M. Uso da genotipagem de grupos sanguíneos na elucidação de casos inconclusivos na fenotipagem eritrocitária de pacientes atendidos na Fundação Hemominas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 4, p. 252-259, ago. 2009.
- MENDES, N. M.; SOUZA, S. R. O. S. Dimensões da Transfusão de hemocomponentes em unidade de terapia intensiva de adulto. **Rev. Hosp. Univ. Pedro Ernesto (URRJ)**, v.10, 2011.
- MOREIRA, Jr. 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. **Am. J. Hematol**, v. 52, p.197-200, 1996.
- OLIVEIRA, L. C. O.; COZAC, A. P. C. N. C. Reações transfusionais: diagnóstico e tratamento. **Rev. Med. Ribeirão Preto**, v. 36, p. 431-438, abr./dez. 2003.
- VICHINSKY, E. P.; EARLES, A.; JOHNSON, R. A.; HOAG, M. S.; WILLIAMS, A.; LUBIN, B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. **N.Engl. J. Med.**, v. 322, p. 1617-1621. 1990.
- YASUDA, H.; OHTO, H.; YAMAGUCHI, O.; SAKUMA, S.; SUZUKI, T.; MITA, M.; TSUNEYAMA, H.; UCHKAWA, M. three episodes of delayed hemolytic reactions due to multiple red cell antibodies, anti-Di, anti-Jk and anti-E. **Transfusion Science**, v. 23, n. 2, p. 107-112, oct. 2000.

Recebido em: 20 de novembro de 2012

Aceito em: 03 de setembro de 2013