

## Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo

Vitor Mendonça Alves<sup>1</sup>  
 Paulo Roberto Juliano Martins<sup>1</sup>  
 Sheila Soares<sup>1</sup>  
 Gislene Araújo<sup>2</sup>  
 Luciana Cayres Schmidt<sup>3</sup>  
 Sidneia Sanches de Menezes Costa<sup>4</sup>  
 Dante Mário Langhi<sup>4</sup>  
 Helio Moraes-Souza<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Uberaba, MG, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL, Alfenas, MG, Brasil

<sup>3</sup> Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais - HEMOMINAS, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>4</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - FCMSCSP, São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Vários aloanticorpos irregulares antieritrocitários, produzidos por sensibilizações a antígenos estranhos durante gestações ou transfusões, possuem importância clínica por provocarem hemólise no feto ou recém-nascido e/ou no receptor de sangue. Diante disso, fizemos uma análise prospectiva exclusiva de pacientes atendidos nos serviços de emergência clínica e cirúrgica, correlacionando as aloimunizações aos dados clínicos e epidemiológicos.

**Métodos:** Amostras sanguíneas de 143 pacientes, com pesquisa inicial de anticorpos negativa, foram coletadas até 15 meses após transfusões de concentrados de hemácias (CH), submetidas a Pesquisas de Anticorpos Irregulares (PAI) e, quando o resultado fosse positivo, à identificação e titulação seriada do(s) aloanticorpo(s). Para comparar proporções, foi empregado Teste Exato de Fisher e Odds Ratio.

**Resultados:** Dos pacientes estudados, 15 (10,49%) produziram aloanticorpos em um período de seis meses, com o título decaindo e negativando até 15 meses em 60% dos aloimunizados. Os aloanticorpos anti-K e os dirigidos contra antígenos do sistema Rh foram os mais frequentes, o maior título foi de 1:32 (anti-K) e houve evidente correlação com o número de transfusões.

**Conclusão:** Diante da alta ocorrência de aloanticorpos antieritrocitários de importância clínica em indivíduos transfundidos em serviço de emergência clínica e cirúrgica, propomos estender a fenotipagem e compatibilização pré-transfusional para os antígenos C, c, E, e (sistema Rh) e K (sistema Kell) para todos os pacientes com cirurgias programadas e/ou com eventos clínicos agudos que não necessitem de transfusões emergenciais.

**Descritores:** Transfusão de eritrócitos; Antígenos de grupos sanguíneos; Hemólise; Imunofenotipagem; Emergências

### Introdução

A aloimunização eritrocitária é uma resposta imunológica contra antígenos eritrocitários estranhos, ocorrendo geralmente devido à sensibilização em transfusões de sangue e gestações<sup>(1)</sup>. Dentre os aloanticorpos antieritrocitários, os dirigidos contra antígenos dos sistemas Rh, Kell, Duffy e Kidd possuem grande importância clínica, por reagirem a 37 °C e provocarem hemólise no receptor de sangue e no feto ou recém nascido<sup>(1-3)</sup>.

Com o aumento da expectativa de vida e o desenvolvimento tecnológico, vêm se observando ampliação no número de doenças crônico-degenerativas e cirurgias mais complexas que requerem maior quantidade de transfusões sanguíneas, o que tem aumentado a frequência de aloanticorpos antieritrocitários não pertencentes ao sistema ABO<sup>(4-7)</sup>. Isso resulta, muitas vezes, em dificuldades em se encontrar sangue compatível, além de aumentar os riscos de reações hemolíticas tardias<sup>(6,8)</sup>. Entretanto, na maioria dos serviços de transfusão de sangue, a fenotipagem e compatibilização pré-transfusional para os antígenos mais imunogênicos são normalmente realizadas para transfusões em pacientes portadores de hemopatias crônicas. Adicionalmente, investigações sobre aloimunização eritrocitária são realizadas, na maioria dos casos, apenas antes de novo evento transfusional e muitos aloanticorpos podem não ser descobertos, por não haver novas indicações de transfusão ou porque o título dos anticorpos decai com o decorrer do tempo, atingindo níveis não detectáveis<sup>(9)</sup>. Contudo, caso no futuro seja necessária outra transfusão e o paciente receba antígeno estranho para o qual já tenha sido sensibilizado, devido à memória imunológica, ele apresentará uma resposta imune secundária, bem mais rápida que a anterior, podendo resultar em reação hemolítica grave<sup>(6,8,10)</sup>. Nos Estados Unidos, nos últimos anos, os aloanticorpos irregulares antieritrocitários têm sido relacionados à maioria das reações transfusionais hemolíticas fatais relatadas ao FDA (Food and Drug Administration) e vêm sendo considerados como a segunda principal causa de morte relacionada à transfusão<sup>(11)</sup>.

Tais fatos motivaram a realização deste estudo, cujos objetivos foram: pesquisar a ocorrência de aloanticorpos antieritrocitários em pacientes atendidos em emergências clínicas e cirúrgicas, que receberam transfusões de concentrados de hemácias (CH); avaliar o tempo decorrido entre a transfusão e a detecção inicial de anticorpos; identificar os anticorpos correlacionando o tipo de resposta apresentada com os dados clínicos e epidemiológicos; determinar os títulos, seu decaimento e o tempo de persistência dos anticorpos.

Conflito de interesse:

Os autores declaram não haver conflito de interesse

Submissão: 1/11/2011

Aceito: 15/3/2012

**Autor correspondente:**

Vitor Mendonça Alves  
 Hemocentro Regional de Uberaba-MG,  
 Fundação HEMOMINAS  
 Av. Getúlio Guaritá, 250 - Abadia - 38025-440  
 Uberaba, MG, Brasil  
 Fone: 55 34 3312-5077  
 vitor.bio.uftm@bol.com.br

www.rbhh.org or www.scielo.br/rbhh

DOI: 10.5581/1516-8484.20120051

## Métodos

No período de julho de 2008 a março de 2010, pacientes adultos atendidos em situações de emergências clínicas ou cirúrgicas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM) foram esclarecidos e consentiram espontaneamente em participar do estudo. Foram coletadas amostras pós-transfusionais de sangue de 143 pacientes, com pesquisa inicial para anticorpos antieritrocitários negativa e que receberam em média 3,89 transfusões de CH. As amostras foram submetidas à Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI), processada pela técnica em tubo, com os reagentes DiaCell I e II (Diamed-Biorad)<sup>(6,8,12)</sup>. Nas amostras que apresentaram resultados positivos, os anticorpos foram identificados, utilizando-se painel comercial contendo 11 hemácias não papainizadas e 11 papainizadas (Diamed-Biorad)<sup>(6,8,12)</sup>, com os títulos iniciais determinados e posteriormente realizadas titulações periódicas. Foram excluídos do estudo os indivíduos com doenças onco-hematológicas (leucemias e síndrome mielodisplásica), hemoglobinopatias (anemia falciforme e talassemia) e receptores de múltiplas transfusões, já rotineiramente fenotipados. Dentre os pacientes estudados, 30 apresentavam histórico transfusional – com potencial sensibilização prévia – porém foram mantidos no estudo, pois suas amostras apresentavam resultados de PAI negativos antes de receberem as novas transfusões.

Os seguintes dados de cada paciente foram considerados: gênero, idade, etnia, tipo sanguíneo, tipo de doença aguda ou emergência médica, históricos transfusional e gestacional (incluindo o número de parceiros gestacionais), além do resultado da PAI e aloanticorpos identificados. Sempre que possível, durante seis meses, a PAI foi repetida mensalmente e, em até 15 meses após as transfusões, os anticorpos detectados foram titulados a cada três a seis meses. A análise estatística dos dados foi feita

por meio do *software* R, utilizando o Teste Exato de Fisher e Odds Ratio, com índice de significância de 5%<sup>(13)</sup>. Já a análise dos aloanticorpos (especificidade, título, tempo de surgimento e persistência) foi apenas descritiva. O trabalho foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da UFTM (1138) e Fundação HEMOMINAS (246).

## Resultados

Dos 143 indivíduos com PAI inicial negativa, 15 (10,49%) desenvolveram aloanticorpos irregulares antieritrocitários após receberem transfusões de CH no HC/UFTM. Dentre os aloimunizados, quatro (26,68%) desenvolveram apenas anti-K; três (20%) apresentaram, isoladamente, anticorpos contra diferentes antígenos do sistema Rh e um (6,67%) contra antígenos dos sistemas Rh, Kell, Lewis e um anticorpo não identificado (anticorpos múltiplos). Seis indivíduos (40%) apresentaram aloanticorpos frios e

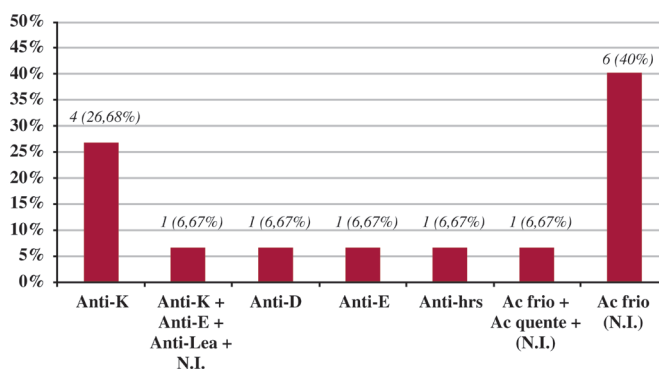


Figura 1 - Tipos de aloanticorpos de pacientes aloimunizados que receberam transfusões de concentrados de hemácias em emergências médicas e cirúrgicas. \*N.I. (Não identificados).

Tabela 1 - Ocorrência de aloimunização pós-transfusional em 143 pacientes atendidos em emergências clínicas e cirúrgicas, segundo características clínicas e epidemiológicas

Perfil dos pacientes	Total	Não aloimunizados nº	(%)	Aloimunizados nº	(%)	OR (IC 95%)	Valor de p
<b>Gênero</b>							
Masculino	74	66	(89,19)	8	(10,81)		
Feminino	69	62	(89,85)	7	(10,15)	0,932 (0,319;2,722)	1,000
<b>Faixa etária</b>							
18 a 49 anos	64	57	(89,06)	7	(10,94)		
≥ 50 anos	79	71	(89,87)	8	(10,13)	0,918 (0,314;2,683)	1,000
<b>Etnia</b>							
Não brancos	60	52	(86,67)	8	(13,33)		
Branco	83	76	(91,57)	7	(8,43)	0,599 (0,205;1,753)	0,412
<b>Diagnósticos</b>							
FAB ou FAF	05	04	(80,00)	1	(20,00)		
HACD§	12	10	(83,33)	2	(16,67)	0,800 (0,056;11,512)	1,000
CAD*	12	10	(83,33)	2	(16,67)	0,800 (0,056;11,512)	1,000
TS++	15	13	(86,67)	2	(13,33)	0,615 (0,043;8,709)	1,000
CC**	19	17	(89,47)	2	(10,53)	0,471 (0,034;6,572)	0,521
Trauma	44	40	(91,91)	4	(9,09)	0,400 (0,036;4,503)	0,431
Outros	23	21	(91,30)	2	(8,70)	0,381 (0,028;5,277)	0,459
GO***	13	13	(100,00)	0	(0,00)	0,111 (0,004;3,246)	0,278

Teste Exato de Fisher; OR Odds Ratio

+FAB ou FAF: Ferimento por arma branca ou ferimento por arma de fogo; §HACD: Hemorragias agudas por causas diversas (úlceras gástricas ou duodenais, parasitoses intestinais, epistaxe volumosa e outras causas); \*CAD: Cirurgia do aparelho digestivo; ++TS: Tumores Sólidos (miomatose uterina, carcinoma de intestino, carcinoma de colo uterino etc); \*\*CC: Cirurgia cardíaca; \*\*\*GO: Ginecologia e obstetrícia.

um (6,67%) desenvolveu aloanticorpo frio associado a outro quente, cujas especificidades não puderam ser determinadas (Figura 1).

Não foi observada diferença nos índices de aloimunização quanto ao gênero, faixa etária, etnia e tipo de doença ou emergência médica e, calculando o Odds Ratio (OR), não se verificou nenhuma chance significativa de risco ou proteção para a ocorrência de aloimunização segundo as diferentes características clínicas e epidemiológicas (Tabela 1).

Uma maior proporção de aloimunizados foi encontrada entre os pacientes do grupo sanguíneo O positivo (25%). Contudo, por meio do odds ratio, não se verificou nenhuma chance significativa de risco ou proteção para a ocorrência de aloimunização segundo o grupo sanguíneo (Tabela 2).

Observamos que 13,33% dos indivíduos com histórico transfusional produziram aloanticorpos e que houve uma maior proporção de aloimunizados entre os que receberam mais de dez transfusões no HC/UFTM (50%). Calculando o OR, constatamos

relação de maior risco de aloimunização com maior número de transfusões, pois os aloimunizados receberam, em média, 6,2 transfusões de CH/paciente, enquanto nos não aloimunizados a média foi de 3,62 transfusões/paciente (Tabela 3).

Constatamos que 30% das mulheres nulíparas apresentaram aloimunização *versus* 6,78% daquelas com histórico gestacional, contudo, sem diferença estatística. Quanto ao número de gestações, os índices de ocorrência de aloanticorpos foram semelhantes. Já em mulheres com conceitos de diferentes parceiros, o índice de aloimunização foi de 18,18% *versus* 4,17%, diferença estatisticamente não significativa (Tabela 4).

Um paciente (6,67%) teve seu aloanticorpo identificado em quatro dias após a transfusão; um (6,67%) aos 15 dias; três (20%) aos três meses e dez (66,67%), aos seis meses após a transfusão. O título mais alto encontrado foi de 1:32 (anti-K) e, dentre os 15 aloimunizados, verificou-se que em nove (60%) a PAI se tornou negativa em no máximo 15 meses (Tabela 5).

Tabela 2 - Ocorrência de aloimunização pós-transfusional em 143 pacientes atendidos em emergências clínicas e cirúrgicas, segundo grupo sanguíneo

Grupo sanguíneo (ABO/RhD)	Total	Não aloimunizados		Aloimunizados		Anticorpos identificados	OR (IC 95%)	Valor de p
		n°	(%)	n°	(%)			
O negativo	8	6	(75,00)	2	(25,00)	Anti-D; Anti-K		
B positivo	16	13	(81,25)	3	(18,75)	Anti-E; Ac frio (N.I.) (x2)	0,692 (0,091;5,295)	1,000
A positivo	45	40	(88,89)	5	(11,11)	Anti-K (x2); Ac frio + Ac quente (N.I.); Ac frio (x2)	0,375 (0,059;2,388)	0,283
O positivo	54	49	(90,74)	5	(9,26)	Anti-K; Anti-E + Anti-K + Anti-Lea + N.I.; Anti-hrs; Ac frio (N.I.) (x2)	0,306 (0,048;1,940)	0,220
A negativo	11	11	(100,00)	0	(0,00)	-	0,113 (0,005;2,734)	0,164
AB positivo	7	7	(100,00)	0	(0,00)	-	0,173 (0,007;4,311)	0,467
B negativo	2	2	(100,00)	0	(0,00)	-	0,520 (0,018;15,111)	1,000

Teste Exato de Fisher; OR Odds Ratio; N.I. Não identificados

Tabela 3 - Ocorrência de aloimunização pós-transfusional em 143 pacientes atendidos em emergências clínicas e cirúrgicas, segundo número de transfusões no HC/UFTM e histórico transfusional

Parâmetro	Total	Não aloimunizados		Aloimunizados		OR (IC 95%)	Valor de p
		n°	(%)	n°	(%)		
<b>NT</b>							
> 10	6	3	(50,00)	3	(50,00)		
4 a 10	48	42	(87,50)	6	(12,50)	0,143 (0,023;0,877)	0,051
1 a 3	89	83	(93,26)	6	(6,74)	0,072 (0,012;0,438)	0,010
<b>HT</b>							
Não	111	100	(90,09)	11	(9,91)		
Sim	30	26	(86,67)	4	(13,33)	0,715 (0,210;2,430)	0,525
N.I.	2	2	(100,00)	0	(0,00)	1,178 (0,048;28,818)	1,000

Teste Exato de Fisher; OR Odds Ratio;

NT: Número de transfusões na emergência; HT: Histórico transfusional; N.I.: Não Informado.

Tabela 4 - Ocorrência de aloimunização pós-transfusional em 69 mulheres atendidas em emergências clínicas e cirúrgicas, segundo histórico gestacional, número de gestações, e parceiros gestacionais

Parâmetro	Total	Não aloimunizados		Aloimunizados		OR (IC 95%)	Valor de p
		nº	(%)	nº	(%)		
<b>HG</b>							
Sim	59	55	(93,22)	4	(6,78)		
Não	10	7	(70,00)	3	(30,00)	0,170 (0,031;0,921)	0,0574
<b>NG</b>							
1 a 3	29	27	(93,10)	2	(6,90)		
> 3	30	28	(93,33)	2	(6,67)		
<b>PG</b>							
Mesmo	48	46	(95,83)	2	(4,17)		
Diferentes	11	9	(81,82)	2	(18,18)	0,196 (0,024;1,576)	0,154

Teste Exato de Fisher; OR Odds Ratio;

HG: Histórico gestacional; NG: Número de gestações; PG: Parceiros gestacionais

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes aloimunizados atendidos em emergências clínicas e cirúrgicas, segundo gênero, tempo de aparecimento e persistência, especificidade e título dos aloanticorpos

Paciente	Gênero	4 dias	15 dias	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses
1	F	**	**	Anti-D (1:4)	Anti-D (1:4)	Anti-D (1:2)	Anti-D (1:1)	Neg.
2	M	**	**	Anti-K (1:8)	**	Anti-K (1:8)	Anti-K (1:1)	Neg.
3	F	**	**	Neg.	Anti-K (1:4)	Anti-K (1:1)	Neg.	
4	F	**	**	Neg.	Ac frio* (1:2)	Ac frio* (1:1)	Neg.	
5	M	**	**	**	Anti-K (1:32)	Anti-K (1:2)	Neg.	
6	M	**	**	**	Anti-K, Anti-E, Anti-Le <sup>a</sup> + N.I. <sup>a</sup> (1:16)	Anti-K, Anti-E, Anti-Le <sup>a</sup> + N.I. <sup>a</sup> (1:4)	Anti-K, Anti-E, Anti-Le <sup>a</sup> + N.I. <sup>a</sup> (1:2)	Anti-K, Anti-E, Anti-Le <sup>a</sup> + N.I. <sup>a</sup> (1:2)
7***	M	**	**	Anti-hrs (1:2)				
8***	M	Ac frio*, Ac quente* (1:4)						
9	M	Neg.	Anti-E §	**	Anti-E (1:16)	**	Anti-E (1:4)	**
10	F	**	**	**	Anti-K (1:2)	Anti-K (1:2)	Anti-K (1:2)	**
11	F	**	**	Neg.	Ac frio (N.I.) <sup>a</sup> (1:1)	Neg.		
12	F	**	Neg.	Neg.	Ac frio (N.I.) <sup>a</sup> (1:2)	Neg.		
13	M	**	Neg.	Neg.	Ac frio (N.I.) <sup>a</sup> (1:2)	**	Neg.	
14	M	**	**	**	Ac frio (N.I.) <sup>a</sup> (1:2)	Neg.		
15	F	**	**	Neg.	Ac frio (N.I.) <sup>a</sup> (1:2)	**	**	**

\* N.I.: Não identificado (s); \*\* Não pesquisado; \*\*\* Óbito após última coleta; § Não titulado

## Discussão

Observou-se no presente estudo que, dos 143 pacientes atendidos em emergências médicas e cirúrgicas do HC/UFTM, que receberam transfusões de CH e nos quais foi possível investigar aloimunização eritrocitária, 15 (10,49%) desenvolveram aloanticorpos irregulares antieritrocitários.

A frequência de aloimunização foi superior a de outros autores, que encontraram 8,4% e 2,1% de aloimunizados, estudando 452 e 5690 pacientes cirúrgicos e atendidos em emergências médicas, respectivamente<sup>(5,6)</sup>. Contudo, no último

estudo, todos os indivíduos foram pesquisados apenas durante o período de internação, tempo geralmente insuficiente para o desenvolvimento dos aloanticorpos<sup>(9)</sup>.

A maior ocorrência de aloanticorpos contra determinados antígenos dos sistemas Rh e Kell é consoante com os dados da literatura, pois ambos os sistemas contêm antígenos fortemente imunogênicos<sup>(5,6,12,14)</sup>. Em estudo anterior, avaliamos pacientes com doenças agudas e crônicas e encontramos que 53,76% e 13,87% dos aloimunizados produziram anticorpos, respectivamente, contra antígenos dos sistemas Rh e Kell<sup>(14)</sup>. Estudo de Cozac<sup>(15)</sup> avaliou 722 pacientes com predomínio de hemoglobinopatias

e doenças onco-hematológicas, demonstrando percentuais de, respectivamente, 59,42% e 21,01%. Em um dos aloimunizados encontramos o aloanticorpo anti-hr<sup>s</sup> (sistema Rh). O paciente não apresentava histórico transfusional e recebera 15 transfusões ABO e RhD compatíveis. O antígeno correspondente (hr<sup>s</sup>) é, na verdade, uma variante do antígeno 'e', do mesmo sistema<sup>(16)</sup>.

O desenvolvimento do anti-D por um dos aloimunizados chamou bastante a atenção, requerendo investigação especial. O anticorpo foi detectado três meses após as transfusões, durante a primeira coleta pós-transfusional em paciente do gênero feminino, 50 anos de idade, sangue O RhD negativo, portadora de miomatose uterina e que recebeu duas bolsas de concentrados de hemácias, ambas O RhD negativo, ou seja, com ausência do antígeno D. Apesar de não ter sido possível verificar se houve ou não incremento da hemoglobina pós-transfusional, não se desenvolveu reação hemolítica detectável. Embora não tenha recebido transfusões prévias, tinha antecedentes de três gestações (de dois parceiros diferentes). Seu filho caçula, nascido há 27 anos, é do tipo O RhD positivo. Os doadores das bolsas eram do tipo sanguíneo O RhD negativo, sendo negativa inclusive a pesquisa de antígeno D fraco. Submetidos à investigação molecular, constatou-se que um deles possuía ausência do gene RHD e fenótipo RhD negativo, enquanto o outro era portador do fenótipo RhD negativo e genótipo *RHD* $\psi$  / *RHCE*\**ccee*, o qual não é capaz de expressar a proteína RhD<sup>(17,18)</sup>.

Como a paciente provavelmente já havia sido sensibilizada há 27 anos contra o antígeno D de seu filho Rh positivo, ou mesmo nas duas gestações anteriores, uma possível explicação para o surgimento do anti-D é que as transfusões no HC/UFTM podem ter estimulado uma resposta imune secundária, mesmo que as bolsas transfundidas não expressem o respectivo antígeno. Embora seja raro, tal reestímulo pode ocorrer mesmo em casos de transfusão de bolsas que não contenham o antígeno para o qual houve uma sensibilização prévia, sendo que nesses casos há uma nova produção de anticorpos específicos contra o antígeno, porém em baixos títulos (Castilho, SL; Cozac<sup>(15)</sup>, APCNC – Comunicação pessoal).

Quanto ao gênero, embora haja referência de maior índice nas mulheres<sup>(6)</sup>, os percentuais de aloimunização foram semelhantes, o que está de acordo com dois outros estudos<sup>(5,8)</sup>. Santos et al<sup>(6)</sup> verificaram diferença significativamente superior nas mulheres, afirmando que o risco de aloimunização pode ser influenciado pelo gênero do receptor, certamente se referindo às gestações.

Quanto à faixa etária, também encontramos índices semelhantes de aloimunização. Todavia, a média de idade dos aloimunizados foi de 47,4 anos, sendo inferior à média do estudo de Redman et al<sup>(5)</sup> ( $\approx$  65,3 anos), embora os autores afirmem que a maioria dos pacientes estudados tinha mais de 65 anos. Considerando a etnia, embora sem diferença estatística, verificamos uma maior ocorrência de aloimunização nos não brancos (13,33%) e, quanto ao diagnóstico ou evento clínico/cirúrgico que ocasionou a(s) transfusão(ões), acreditamos que as variações nos índices de aloimunização observados se devem à pequena casuística dos diferentes grupos.

Não foi observada também qualquer correlação entre aloimunização e os diferentes tipos sanguíneos do sistema ABO, à semelhança de outros autores<sup>(6)</sup>.

Como esperado, houve maior ocorrência de aloimunização nos indivíduos com histórico transfusional. Apesar da PAI pré-transfusional negativa, estes poderiam, em tese, apresentar uma resposta imunológica secundária a determinados antígenos eritrocitários. Entretanto, considerando que nesses casos os anticorpos já são detectáveis entre 24 e 48 horas após o novo estímulo antigênico<sup>(10)</sup>, em apenas um caso é possível sugerir resposta anamnésica, enquanto em três esta é descartada, uma vez que os anticorpos foram detectados somente seis meses após as transfusões, com todas as pesquisas anteriores negativas.

Observamos, à semelhança de outros autores<sup>(12)</sup>, que quanto maior o número de transfusões, maior o risco de aloimunização. Além disso, a média de transfusões foi maior nos indivíduos que produziram aloanticorpos antieritrocitários, o que está de acordo com outros dois estudos<sup>(6,12)</sup>.

Com relação às quatro mulheres aloimunizadas com histórico gestacional, embora o teste da antiglobulina tenha sido negativo no momento do atendimento na emergência, tais pacientes poderiam estar apresentando uma resposta imune secundária, devido à probabilidade de sensibilização materno-fetal. Todavia, o fato de mulheres sem histórico gestacional terem apresentado maior produção de aloanticorpos chama muito a atenção, já que tais mulheres, durante a transfusão no atendimento de emergência, estariam recebendo a primeira sensibilização eritrocitária. Contudo, dentre as três pacientes nulíparas que se tornaram aloimunizadas, duas referiram histórico transfusional.

Apesar de não ter havido significância estatística, verificamos que a ocorrência de aloimunização foi superior nas mulheres com diferentes parceiros gestacionais. Acreditamos que tal condição aumente a probabilidade de aloimunização materno-fetal, devido ao perfil genético diferente de cada genitor e, conseqüentemente, do conceito.

Quanto ao tempo real para aloimunização, há a hipótese de que este tenha sido menor em alguns indivíduos, cujas pesquisas de aloanticorpos não puderam ser realizadas em todos os momentos predeterminados. Contudo, nossos resultados estão de acordo com dois outros estudos nos quais os aloanticorpos se desenvolveram, em sua maioria, em até seis meses após as transfusões<sup>(5,9)</sup>.

Casos de aloimunização precoce já têm sido descritos na literatura. Em um estudo semelhante, o tempo para produção de aloanticorpos variou de três a 97 dias<sup>(6)</sup>. Em outro, 16,8% dos pacientes se tornaram aloimunizados em até 14 dias após as transfusões e 2,3% produziram aloanticorpos em no máximo três dias<sup>(9)</sup>. Os autores afirmaram que tais achados sugerem uma resposta imune secundária, o que provavelmente ocorreu em um paciente do presente estudo, do gênero masculino e com histórico transfusional, cujos aloanticorpos foram detectados já no quarto dia pós-transfusão. Em outro paciente, do mesmo gênero, a PAI foi positiva no 15º dia, em sua primeira avaliação pós-transfusional; entretanto, o indivíduo não referiu transfusões prévias.

Merecem destaque os baixos títulos de anticorpos e a sua rápida queda, pois em 60% dos aloimunizados a PAI negativou em até 15 meses. Em outro estudo, também foi observada queda gradativa dos níveis e percentuais de anticorpos detectados, apesar do longo tempo de persistência, com 25% destes detectáveis após 192 meses<sup>(19)</sup>. Outros autores demonstraram que vários



aloanticorpos ainda estavam presentes por mais de cinco anos após sua detecção, dos quais 45% eram anti-K<sup>(9)</sup>. No presente trabalho, verificamos que o referido anticorpo ainda estava presente em dois pacientes, após, respectivamente, 12 e 15 meses dos episódios transfusionais.

O estudo mostra uma frequência considerável de aloimunização em receptores não crônicos de concentrados de hemácias (10,49%). A maioria dos aloanticorpos possui significância clínica e é direcionado contra antígenos dos sistemas Rh e Kell, em plena concordância com a literatura. Observamos ainda que a aloimunização está correlacionada ao número de transfusões, que os aloanticorpos se apresentaram em baixos títulos e que a maioria desapareceu em quinze meses. Diante desses fatos, propomos a ampliação da fenotipagem e compatibilização para os antígenos C, c, E, e (sistema Rh) e K (sistema Kell), sempre que possível, para todos os indivíduos com cirurgias programadas e/ou com eventos clínicos agudos que não necessitem de transfusões emergenciais. Essas medidas certamente contribuirão para reduzir os índices de aloimunização eritrocitária e de reações transfusionais hemolíticas também nestes receptores eventuais de concentrados de hemácias, com reflexos positivos na segurança transfusional e na qualidade da hemoterapia brasileira.

## Agradecimentos

À Marieta Queluz, bióloga do Laboratório de Imuno-hematologia do HRU, pela colaboração na realização dos exames laboratoriais. A Ricardo Aparecido Olivo, médico hematologista e hemoterapeuta e professor da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UFTM, pelo auxílio na interpretação dos resultados. Ao REUNI (Programa de Apoio ao Plano de Reestruturação e Expansão das Universidades Federais), pela concessão da bolsa de Mestrado.

## Referências

- Novaretti MC. Investigação laboratorial em pacientes com anticorpos eritrocitários. In: Bordin JO, Langhi Júnior DM, Covas DT. Hemoterapia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2007. p 186-89.
- Baptista-González HA, Rosenfeld-Mann F, Pérez-Pérez JD, Quintanar-García E. Anticuerpos irregulares antieritrocitarios fuera del sistema ABO en el periodo perinatal. Bol Med Hosp Infant Mex. 1991;48(11):814-9.
- Lee CK, Ma ES, Tang M, Lam CC, Lin CK, Chan LC. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during pregnancy – a review of cases from 1997 to 2001. Transfus Med. 2003;13(4):227-31.
- Serrano J. Incidencia y caracterización de anticuerpos eritrocitarios en un banco de sangre hospitalario. Sangre (Barc). 1990;35(5):363-8.
- Redman M, Regan F, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell alloimmunization following transfusion. Vox Sang. 1996;71(4):216-20.
- Santos FW, Magalhães SM, Mota RM, Pitombeira MH. Post-transfusion red alloimmunization in patients with acute disorders and medical emergencies. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(4):369-72.
- Schonewille H, Van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? Transfusion. 2006;46(4):630-5.
- Thakral B, Saluja K, Sharma RR, Marwaha N. Red cell alloimmunization in a transfused patient population: a study from a tertiary care hospital in north India. Hematology. 2008;13(5):313-8.
- Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion. 2006;46(2):250-6.
- Langhi Júnior DM, Pereira JPM, Pereira CM. Reações transfusionais hemolíticas. In: Bordin JO, Langhi Júnior DM, Covas DT. Hemoterapia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 438-44.
- Powers A, Chandrashekar S, Mohammed M, Uhl L. Identification and evaluation of false-negative antibody screens. Transfusion. 2010;50(3):617-21.
- Natukunda B, Schonewille H, Van de Watering L, Brand A. Prevalence and specificities of red blood cell alloantibodies in transfused Ugandans with different diseases. Vox Sang. 2010;98(2):167-71.
- Moore DS. A estatística básica e sua prática. Rio de Janeiro: LTC; 2005.
- Martins PR, Alves VM, Pereira GA, Moraes-Souza H. [Frequency of irregular antibodies in multiple-transfused patients at the Regional Blood Bank of Uberaba, from 1997 to 2005]. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(4):272-6. Portuguese.
- Cozac AP. Estudo do potencial antigênico relativo dos antígenos de grupos sanguíneos menores em pacientes sob esquema de transfusão [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2009.
- Daniels G. Human Blood Groups. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2002.
- Reid ME, Rios M, Powell VI, Charles-Pierre D, Malavade V. DNA from blood samples can be used to genotype patients who have recently received a transfusion. Transfusion. 2000;40(1):48-53.
- Singleton BK, Green CA, Avent ND, Martin PG, Smart E, Daka A, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the RhD-negative blood group phenotype. Blood. 2000;95(1):12-8.
- Schonewille H, Haak HL, Van Zijl AM. RBC antibody persistence. Transfusion. 2000;40(9):1127-31.