

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

DANIELLE STEPHANE RAMOS

ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS COM
DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

UBERLÂNDIA
DEZEMBRO - 2020

DANIELLE STEPHANE RAMOS

ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS COM
DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Biomedicina da Universidade
Federal de Uberlândia como requisito para a
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Profª. Dra. Sabrina Royer

Coorientador: Dr. Mário César Oliveira

UBERLÂNDIA
DEZEMBRO - 2020

DANIELLE STEPHANE RAMOS

**ALOIMUNIZAÇÃO ERITROCITÁRIA EM PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS
COM DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Sabrina Royer

Coorientador: Dr. Mário César Oliveira

Uberlândia, 10 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sabrina Royer (ICBIM/UFU)

Orientadora

Dra. Ana Carolina de Moraes Oliveira (UFTM)

Dr. Deivid William da Fonseca Batistão (FAMED/UFU)

Dedico a Deus, aos meus pais, à minha família, aos meus amigos e aos meus mestres que possibilitaram que a biomedicina não fosse só um horizonte mas um futuro próximo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, minha contemplação e agradecimento.

À minha mãe Maria Carvalho e ao meu pai Iracy Honório (*in memoriam*) meu amor e gratidão.

À minha família, fruto de minha alegria!

À minha orientadora Profa. Dra. Sabrina Royer, com quem aprendi e convivi durante a disciplina de Análises Clínicas (área que foi o grande motivo para meu ingresso na biomedicina) e ao meu coorientador Dr. Mário César Oliveira, com quem pude conviver e aprender durante meus dois estágios na AGETRA-HC/UFU. Não tenho palavras suficientes para expressar a vocês o quanto sou grata, acho que nunca as terei! Mas vocês estarão sempre em minhas orações.

À Dra. Ana Carolina e ao Dr. Deivid que gentilmente aceitaram participar da banca examinadora.

A todos da AGETRA-UFU o meu carinho e meu agradecimento por toda vivência, aprendizado, enfim por tudo! Foi uma grande alegria poder estar com vocês durante meus dois estágios na graduação. Vocês estarão junto comigo sempre no coração!

A todos os professores, técnicos, do Instituto de Ciências Biomédicas.

À Universidade Federal de Uberlândia, ensino público e de qualidade, que me proveu minha primeira formação em Letras e em breve minha almejada graduação em Biomedicina.

A todos que estiveram comigo nessa caminhada.

Às amigas que fiz durante a graduação e de forma especial as amigas Ana Paula, Ingrid Nunes e Thatiana que estiveram junto a mim em todos os momentos da graduação.

RESUMO

A aloimunização é causada pela exposição a eritrócitos de um doador que expressa antígenos de grupos sanguíneos diferentes daqueles do receptor, desencadeando uma resposta imune de graus variados. Pacientes politransfundidos, em especial aqueles com doenças onco-hematológicas, estão mais predispostos ao risco de receberem hemocomponentes incompatíveis e desenvolverem aloanticorpos. Assim, o objetivo desta revisão de literatura foi avaliar quais são as doenças onco-hematológicas mais frequentes em pacientes politransfundidos aloimunizados, determinar quais são os antígenos eritrocitários e os aloanticorpos antieritrocitários mais comuns detectados no perfil populacional do estudo, assim como identificar medidas adequadas a serem tomadas a fim de minimizar as taxas de aloimunização nesta população dependente de transfusão. Para isto, foram utilizados critérios de elegibilidade bem delineados e a busca ocorreu na base de dados bibliográfica eletrônica MEDLINE (através do PubMed). A partir dos critérios utilizados foram incluídos 10 artigos para compor esta revisão. Observou-se que a doença onco-hematológica mais prevalente na população estudada foi a Síndrome Mielodisplásica e os aloanticorpos detectados com maior frequência foram os associados aos sistemas Rh, Kell, MNS e Kidd. Também, todos os trabalhos apontaram a fenotipagem eritrocitária extensa como forma de minimizar as taxas de aloimunização entre os pacientes com neoplasias hematológicas, assim como reduzir os riscos de ocorrência de reações hemolíticas transfusionais. Dessa forma, embora a realidade retratada na medicina transfusional seja muito distinta entre os países, a realização da fenotipagem e genotipagem para a identificação de outros sistemas além do ABO/Rh, principalmente para os pacientes cronicamente transfundidos e que apresentam Síndrome Mielodisplásica, pode minimizar o risco de aloimunização e suas consequências, com reflexos positivos na segurança e eficácia da terapia transfusional.

Palavras-chave: Aloimunização, doenças onco-hematológicas, politransfundidos.

ABSTRACT

Alloimmunization is caused by exposure to erythrocytes from a donor who expresses antigens from blood groups different from those of the receptor, triggering an immune response of varying degrees. Multi-transfused patients, especially those with onco-hematological diseases, are more predisposed to the risk of receiving incompatible blood components and developing alloantibodies. Thus, the objective of this literature review was to assess, which are the most frequent hematological malignance in alloimmunized multi-transfused patients, to determine which are the most common erythrocyte antigens and anti-erythrocyte alloantibodies detected in the population profile of the study, as well as to identify appropriate measures to be taken to minimize alloimmunization rates in this transfusion-dependent population. For this purpose, well-defined eligibility criteria were used, and the search took place in the electronic bibliographic database MEDLINE (through PubMed). Based on the criteria used, 10 articles were included to compose this review. It was observed that the most prevalent onco-hematological disease in the studied population was the Myelodysplastic Syndrome, as well as the frequent detection of alloantibodies associated with the Rh, Kell, MNS and Kidd systems. Furthermore, all studies pointed to extensive erythrocyte phenotyping as a way of minimizing alloimmunization rates among patients with hematological malignancies, as well as reducing the risks of occurrence of transfusion hemolytic reactions. Thus, although the reality represented in transfusion medicine is very different between countries, the performance of phenotyping and genotyping to identify systems other than ABO/Rh, especially for chronically transfused patients who have Myelodysplastic Syndrome, can minimize the risk of alloimmunization and its consequences, with positive effects on the safety and efficacy of transfusion therapy.

Keywords: Alloimmunization, hematologic malignancies, multi-transfused patients.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
OBJETIVOS.....	17
Objetivo geral.....	17
Objetivos específicos	17
METODOLOGIA.....	18
Critérios de elegibilidade	18
Fontes de informação e estratégia de busca	18
RESULTADOS	19
DISCUSSÃO.....	24
CONCLUSÕES.....	28
REFERÊNCIAS	29

INTRODUÇÃO

A medicina transfusional, enquanto conhecimento e prática médica, busca tornar-se cada vez mais segura para os pacientes cuja condição clínica demanda a terapia com componentes sanguíneos, a chamada hemoterapia. No Brasil, conforme lei 10.205 de 21 de março de 2001, a doação de sangue é voluntária, vedado qualquer caráter comercial. A partir da doação de uma bolsa de sangue total, e sua posterior centrifugação, são obtidos os hemocomponentes sanguíneos (concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, plasma fresco e crioprecipitado). Do fracionamento do sangue total ou do plasma sanguíneo, são obtidos medicamentos industrializados chamados hemoderivados (fatores de coagulação, albumina e globulinas) (BRASIL, 2000; BRASIL, 2001; ADATI; GEMAL; GUEDES, 2009; BRASIL, 2014).

As boas práticas e a vigilância são asseguradas em todo ciclo do sangue: triagem dos doadores; testagem do sangue para a prevenção de infecções transmitidas pela transfusão; controle microbiológico preventivo e na suspeita de reação transfusional por contaminação bacteriana; prevenção de reações transfusionais imediatas e tardias por meio dos testes pré-transfusionais; notificação de reações transfusionais e não conformidades; controle da qualidade de instrumentos, equipamentos, reagentes e insumos; cuidados com a inspeção, armazenamento e validade dos hemocomponentes; correta identificação das amostras de sangue; rastreabilidade dos hemocomponentes (BRASIL, 2007; DODD et al., 2009; ROTH et al., 2012; BRASIL, 2015; SHANDER; LOBEL; JAVIDROOZI, 2016;; GARCÍA-ROA et al., 2017).

No Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada Nº 51, de 29 de setembro de 2014, dispõe sobre a Rede Sentinela da Vigilância Sanitária, definida como o conjunto de instituições de saúde que atuam de forma articulada com os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, na vigilância de eventos adversos e queixas técnicas relativas aos produtos sujeitos à vigilância sanitária. Conforme a página oficial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o objetivo é construir uma grande rede de serviços, a nível nacional, para notificar eventos não conformes, falhas em produtos, insumos, materiais, medicamentos, equipamentos e outros produtos utilizados na assistência em saúde, garantindo a segurança e qualidade para paciente e profissionais. Esses eventos são notificados por meio do sistema NOTIVISA (<https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmllogin.asp>).

Em Uberlândia, o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU) integra a Rede Sentinela. No HCU-UFU é a Agência Transfusional (AGETRA-UFU)

que distribui os hemocomponentes e realiza os testes pré-transfusionais. Os hemocomponentes distribuídos são captados, testados e processados pela Fundação Hemominas - Lei 10057, de 26/12/1989; RDC nº 151, de 21 de agosto de 2001; Decreto 48023, de 17/08/2020 (MINAS GERAIS, 1989; BRASIL, 2001; MINAS GERAIS, 2020). Através da AGETRA esses hemocomponentes são distribuídos para pacientes que apresentam condições clínicas diversas como anemia, neoplasias em geral e doenças hematológicas, pacientes em diálise e para cirurgias emergenciais ou eletivas. Em caso de ocorrência de reações e, conforme os procedimentos operacionais padrão da AGETRA-UFU, realizam-se os testes de classificação sanguínea (ABO e Rh), pesquisa de anticorpos irregulares, testes de Coombs direto e autocontrole, tanto na amostra colhida para os testes pré-transfusionais como na amostra colhida após a reação transfusional. Além disso, uma Ficha de Notificação e Investigação de Incidentes Transfusionais (FIT) é preenchida e encaminhada para o Comitê Transfusional e para a Gestão de Risco do HCU-UFU.

Nos hospitais e/ou em serviços de hemoterapia a transfusão sanguínea é amplamente utilizada, mas expõe o paciente à aloimunização pelo contato com vários antígenos estranhos, que são imunógenos potenciais, e que podem levar ao desenvolvimento de anticorpos no receptor dentro de dias, semanas ou meses após a transfusão (ALVES et al., 2012). Nos últimos anos, o principal objetivo das pesquisas sobre terapia transfusional tem sido reduzir o risco de aloimunização nos pacientes, uma vez que este processo promove alterações importantes no equilíbrio do sistema imunológico, já que o estímulo antigênico na população politransfundida é constante (MOLINA-AGUILAR et al., 2020). Em pacientes aloimunizados observa-se que a resposta imune humoral é estabelecida com redução significativa da produção de linfócitos T CD4+, aumento de linfócitos TCD8+, diminuição da razão CD4/CD8, aumento de linfócitos B e deficiência de linfócitos Treg (MOLINA-AGUILAR et al., 2020). Além disso, a aloimunização torna o paciente predisposto a reações transfusionais e dificulta a seleção de hemocomponentes compatíveis (IDO; OLIVEIRA, 2020; MOLINA-AGUILAR et al., 2020).

O risco de desenvolvimento de aloanticorpos depende de fatores como o número e frequência de transfusões, gravidez, imunogenicidade do antígeno, resposta imune do receptor, etnia do paciente e diferença no padrão antigênico do doador e do receptor (KIM et al., 2019; MANGWANA; KACKER; SIMON, 2019). Na rotina dos testes pré-transfusionais é feita a pesquisa de anticorpos irregulares (PAI). Em caso de teste positivo, as amostras são encaminhadas para realização de exames mais específicos (fenotipagem/genotipagem/painel

de hemácias) para se identificar quais são os antígenos eritrocitários e anticorpos (aloanticorpos ou autoanticorpos) presentes a fim de evitar a sensibilização do paciente e a ocorrência de possíveis reações transfusionais (MARTINS et al., 2009).

As reações transfusionais são eventos adversos decorrentes da administração dos hemocomponentes. Essas reações podem ser: reações alérgicas brandas, com surgimento de erupção cutânea, prurido, urticária; reações alérgicas graves (anafiláticas), com repercussão cardiovascular e respiratória; reações hemolíticas agudas, que ocorrem dentro de 24h após a transfusão, e podem ser: 1) imuno-mediadas, que ocorre em resposta aos antígenos eritrocitários do doador incompatíveis aos anticorpos do paciente, e leva a uma hemólise intra ou extravascular com um quadro que evolui rapidamente e pode levar ao óbito; 2) não-imunes, em que a hemólise decorre de outros fatores (armazenamento dos hemocomponentes, processo de infusão, entre outros); reações hemolíticas tardias, que ocorrem 48h após a transfusão devido a reexposição a antígenos eritrocitários (por vezes não detectados devido aos baixos títulos) causando subsequente hemólise eritrocitária; reações febris não-hemolíticas, relacionadas a citocinas pró-inflamatórias ou à interação antígeno-anticorpo; sobrecarga circulatória relacionada à transfusão sanguínea; e Lesão Pulmonar Aguda Associada à Transfusão (TRALI), que se caracteriza pelo desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico após a transfusão (DELANEY et al., 2016; FRAZIER et al., 2017). Qualquer reação transfusional adversa se torna um agravo importante em pacientes aloimunizados.

Desde a descoberta do grupo sanguíneo ABO por Karl Landsteiner em 1900 e o desenvolvimento da técnica de antiglobulina indireta por Coombs, Mourant e Race em 1945, houve uma acentuada redução em fatalidades associadas à transfusão de sangue e a identificação de vários anticorpos antieritrocitários (HANDA et al., 2020). A Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (*International Society of Blood Transfusion*, ISBT) já reconheceu cerca de 360 antígenos de grupos sanguíneos, dos quais 326 estão caracterizados e organizados em 39 sistemas de grupos sanguíneos, conforme demonstrado na Tabela 1 (STORRY et al., 2019). Esses sistemas são estudados devido à sua importância na medicina transfusional, sendo o ABO, Rh, MNS, Kell, Duffy, Kidd e Diego os mais imunogênicos e envolvidos em reações transfusionais e, portanto, os sete grupos sanguíneos que serão abordados nesse trabalho (DANIELS; REID, 2010; IDO; OLIVEIRA, 2020).

Tabela 1. Sistemas sanguíneos conforme a Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (IBST)

Nº	Sistema	Símbolo	Genes	Nº de antígenos	Localização cromossomal	CD*
001	ABO	ABO	<i>ABO</i>	4	9q34.2	
002	MNS	MNS	<i>GYPA, GYPB, (GYPE)</i>	49	4q31.21	CD235a CD235b
003	P1PK	P1PK	<i>A4GALT</i>	3	22q13.2	CD77
004	Rh	RH	<i>RHD, RHCE</i>	55	1p3611	CD240
005	Lutheran	LU	<i>BCAM</i>	25	19q13.2	CD239
006	Kell	KEL	<i>KEL</i>	36	7q33	CD238
007	Lewis	LE	<i>FUT3</i>	6	19p13.3	
008	Duffy	FY	<i>ACKR1</i>	5	1q21-q22	CD234
009	Kidd	JK	<i>SLC14A1</i>	3	18q11-q12	
010	Diego	DI	<i>SLC4A1</i>	22	17q21.31	CD233
011	Yt	YT	<i>ACHE</i>	5	7q22	
012	Xg	XG	<i>XG, MIC2</i>	2	Xp22.32	CD99 †
013	Scianna	SC	<i>ERMAP</i>	7	1p34.2	
014	Dombrock	DO	<i>ART4</i>	10	12p13-p12	CD297
015	Colton	CO	<i>AQP1</i>	4	7p14	
016	Landsteiner-Wiener	LW	<i>ICAM4</i>	3	19p13.2	CD242
017	Chido/Rodgers	CH/RG	<i>C4A, C4B</i>	9	6p21.3	
018	H	H	<i>FUT1</i>	1	19q13.33	CD173
019	Kx	XK	<i>XK</i>	1	Xp21.1	
020	Gerbich	GE	<i>GYPC</i>	11	2q14-q21	CD236
021	Cromer	CROM	<i>CD55</i>	20	1q32	CD55
022	Knops	KN	<i>CR1</i>	9	1q32.2	CD35
023	Indian	IN	<i>CD44</i>	6	11p13	CD44
024	Ok	OK	<i>BSG</i>	3	19p13.3	CD147
025	Raph	RAPH	<i>CD151</i>	1	11p15.5	CD151
026	John Milton Hagen	JMH	<i>SEMA7A</i>	6	15q22.3-q23	CD108
027	I	I	<i>GCNT2</i>	1	6p24.2	
028	Globoside	GLOB	<i>B3GALNT1</i>	2	3q25	
029	Gill	GIL	<i>AQP3</i>	1	9p13	
030	Rh-associated glycoprotein	RHAG	<i>RHAG</i>	3	6p12.3	CD241
031	FORS	FORS	<i>FORS</i>	1	9q34.13-q34.3	
032	JR	JR	<i>JR</i>	1	4q22.1	CD338
033	LAN	LAN	<i>LAN</i>	1	2q36	
034	Vel	VEL	<i>VEL</i>	1	1p36.32	
035	CD59	CD59	<i>CD59</i>	1	11p13	CD59
036	Augustine	AUG	<i>AUG</i>	4	6p21.1	
037	KANNO	KANNO	<i>KANNO</i>	1	20p13	CD230
038	Sid	SID	<i>SID</i>	1	17q21.32	
039	CTL2	CTL2	<i>CTL2</i>	2	19p13.2	

* CD, Cluster of Differentiation.

Fonte:

https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Table_of_blood_group_systems_v6.0_6th_August_2019.pdf

O sistema ABO possui quatro antígenos descritos, A, B, A1B e A1. São resíduos terminais de carboidratos adicionados a uma cadeia glicoproteica ou glicolípida por glicosiltransferases específicas codificadas no *locus* ABO (9q34.2), que estão presentes na superfície das células e nas secreções (STORRY; OLSON, 2009). Os anticorpos para esses antígenos são anti-A, anti-B, anti-A,B e anti-H, sendo o anti-A e o anti-B clinicamente relevantes (MITRA; MISHRA; RATH, 2014). A não compatibilização do sistema ABO pode levar a uma importante reação transfusional com hemólise intravascular, podendo levar o paciente a óbito (MITRA; MISHRA; RATH, 2014). A importância desse sistema sanguíneo, além da transfusão, também se observa no transplante de órgãos e de medula (STORRY; OLSSON, 2009).

Por sua vez, o sistema Rh, com cerca de 55 antígenos, é o mais polimórfico entre os sistemas sanguíneos e próximo ao sistema ABO em importância clínica (AVENT; REID; 2000). O sistema Rh é controlado pelos genes *RHD* e *RHCE*. O gene *RHD* codifica a proteína RhD, sendo que indivíduos Rh positivos possuem esse gene e os Rh negativos não o expressam. O segundo gene, *RHCE*, codifica a expressão das proteínas RhCE, RhCe, RhcE e Rhce (IDO; OLIVEIRA, 2020). Dentre os antígenos identificados nesse sistema (D, C, c, cw, E, e), o antígeno D é o mais imunogênico (AVENT; REID, 2000; NARDOZZA et al., 2010; THORNTON; GRIMSLEY, 2019). A incompatibilidade no sistema Rh também está relacionada a graves reações hemolíticas transfusionais (DANIELS, 2013).

Outros sistemas que podem gerar importante resposta imunológica são os sistemas MNS, Kell, Duffy, Kidd e Diego (Figura 1). O sistema MNS, por sua complexidade e seus 49 antígenos reconhecidos, se aproxima do sistema Rh. Os antígenos são carregados por glicoforinas e os mais prevalentes são: M, N, S, s e U (REID, 2009; CASTILHO, 2019; THORNTON; GRIMSLEY, 2019). Na prática transfusional, os anticorpos para esse sistema sanguíneo (anti-M, anti-N, anti-S, anti-s, anti-U), quando detectados, podem causar reações transfusionais a uma temperatura de 37°C (REID, 2009; CASTILHO, 2019).

O sistema Kell possui 36 antígenos reconhecidos, sendo 23 considerados mais prevalentes, dentre os quais os mais imunogênicos são k, Kp^b, Js^b, K11, K14. Glicoproteínas unipasso, que integram a membrana eritrocitária, carregam os antígenos desse sistema. O anticorpo mais comum é o anti-K e, quando detectado, pode causar reação hemolítica grave em pacientes transfundidos (WESTHOFF; REID, 2004; THORNTON; GRIMSLEY, 2019).

O sistema Duffy tem como antígenos mais comuns o Fy^a e Fy^b, composto por proteínas multipasso. Em 1975, este sistema foi relacionado ao receptor de merozoítos de *Plasmodium vivax*, protozoário causador da malária, conferindo resistência contra esta doença àqueles que não apresentam este antígeno. É considerado menos imunogênico que o sistema Kell, mas os anticorpos do sistema Duffy (anti-Fy^a, anti-Fy^b) também causam importantes eventos transfusionais adversos (WESTHOFF; REID, 2004; THORNTON; GRIMSLEY, 2019).

Em relação ao sistema Kidd, também é composto por uma proteína multipasso mas que possui função de transporte de ureia e expressa os antígenos Jk^a, Jk^b e Jk³, os quais apresentam imunogenicidade moderada e são encontrados na maioria da população. Seus respectivos anticorpos relacionam-se com reações transfusionais tardias (WESTHOFF; REID, 2004; THORNTON; GRIMSLEY, 2019; IDO; OLIVEIRA, 2020).

Finalmente, o sistema Diego, descrito em 1955, apresenta 22 diferentes antígenos, três pares de antígenos antitéticos (Di^a/Di^b, Wr^a/Wr^b e Wu/DISK) e mais 16 de baixa frequência, os quais estão localizados na Banda 3, principal e mais abundante proteína integral da membrana dos glóbulos vermelhos, e que apresentam a função biológica de transporte de ânions (HCO₃⁻ e Cl⁻) assim como são marcadores de eritrócitos senescentes (FIGUEROA, 2013; THORNTON; GRIMSLEY, 2019; IDO; OLIVEIRA, 2020). Os anticorpos mais comuns associados a este sistema, e que se relacionam a reações transfusionais são anti-Di^a, anti-Wr^a, anti-Di^b, anti-Wr^b, anti-DISK, sendo os dois primeiros os mais comuns (THORNTON; GRIMSLEY, 2019).

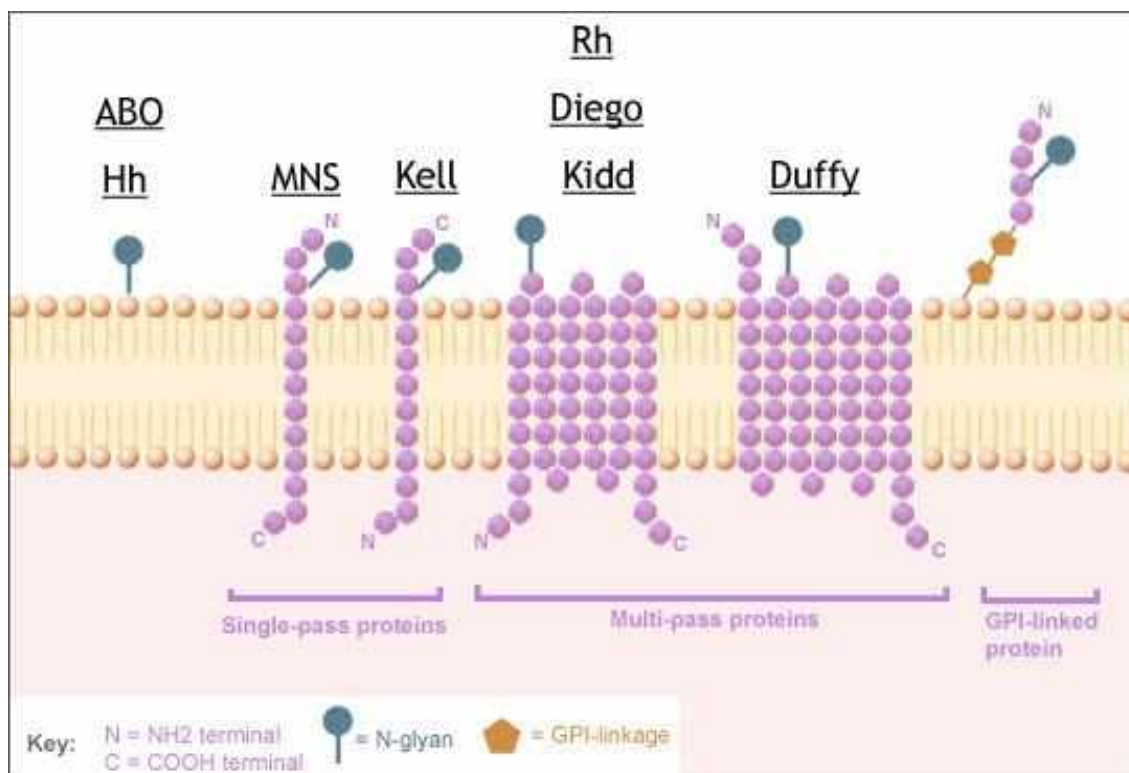


Figura 1. Representação esquemática dos antígenos dos principais sistemas sanguíneos. Fonte: Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. Chapter 2, Blood group antigens are surface markers on the red blood cell membrane. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2264/>

Na prática transfusional, um dos grupos de pacientes que requerem maior demanda por hemocomponentes são os que apresentam neoplasias, hematológicas ou não. Entre esses indivíduos a anemia é frequente e possui diversas etiologias como infiltração medular, sobrevida curta das células sanguíneas, hemorragia, supressão da resposta a eritropoetina, resposta imune comprometida (ABO EL FETOUH, 2020). Por ser uma condição comum manifestada por pacientes onco-hematológicos, a queda constante na concentração de hemoglobina torna recorrente a terapia transfusional a fim de aumentar o aporte de oxigênio para os tecidos (EVERS et al., 2017).

De acordo com a literatura, dentre as doenças onco-hematológicas mais prevalentes no grupo de pacientes politransfundidos, destacam-se as Síndromes Mielodisplásicas (SMD) e as leucemias agudas (EVERS et al., 2017; ABO EL FETOUH, 2020). As SMD compreendem um grupo de doenças clonais manifestadas por citopenia periférica associada à hiperplasia medular, com displasia de uma ou mais séries, e alto risco de transformação para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (ROZOVSKI et al., 2015; LEISCH et al., 2017; MONCHARMONT et al., 2019). Já as leucemias, grupo de neoplasias malignas do tecido hematopoiético, são

habitualmente classificadas em agudas e crônicas, e em mieloide ou linfoide, a depender da linhagem de origem (MORAES et al., 2017). As leucemias agudas são mais agressivas, com curto tempo de instalação e se caracterizam pelo predomínio de blastos no sangue periférico e na medula óssea, uma vez que a célula leucêmica perde a capacidade de diferenciação (LAMEGO et al., 2010; MORAES et al., 2017). Já as leucemias crônicas, de instalação insidiosa (meses a anos), preservam certa capacidade de diferenciação celular, a qual geralmente é morfológica, mas não funcional, com hiperproliferação de determinada linhagem celular, a depender da doença (YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005; HAMERSCHLAK, 2008). Pacientes que apresentam SMD ou leucemias geralmente desenvolvem múltiplos aloanticorpos (ROZOVSKI et al., 2015; SINGHAL et al., 2017).

Como pacientes politransfundidos portadores de doenças onco-hematológicas apresentam elevado risco de aloimunização, esta revisão tem o intuito de fornecer informações importantes sobre o perigo da exposição cumulativa aos glóbulos vermelhos. Também, pretende verificar quais são os aloanticorpos antieritrocitários mais comuns na população de estudo e avaliar quais são as doenças onco-hematológicas mais frequentes. Esses dados permitirão otimizar a abordagem da terapia transfusional nesta população, assim como melhorar a implementação de políticas locais e nacionais direcionadas à redução dos índices de aloimunização, com reflexos positivos na segurança transfusional e na qualidade da hemoterapia.

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi descrever quais são os aloanticorpos mais comuns detectados em pacientes politransfundidos aloimunizados, com doenças onco-hematológicas diversas, através da realização de uma revisão da literatura.

Objetivos específicos

- Avaliar quais são as doenças onco-hematológicas mais frequentes em pacientes politransfundidos aloimunizados;
- Determinar quais são os antígenos eritrocitários e os aloanticorpos antieritrocitários mais comuns detectados no perfil populacional do estudo;
- Identificar medidas adequadas a serem tomadas a fim de minimizar as taxas de aloimunização nesta população dependente de transfusão;
- Compilar artigos recentes sobre a aloimunização em pacientes politransfundidos com doenças onco-hematológicas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, utilizando como modelo as recomendações propostas pelo PRISMA (MOHER et al., 2009). A pergunta de pesquisa foi elaborada de acordo com a estratégia PCC (População, Conceito e Contexto) (ARAÚJO, 2020) e ficou assim determinada: Quais as neoplasias e os aloanticorpos mais comuns identificados em pacientes com doença onco-hematológica aloimunizados por politransusão?

Crítérios de elegibilidade

Foram incluídos neste trabalho estudos observacionais que envolveram pacientes politransfundidos com doenças onco-hematológicas e que desenvolveram aloimunização. Selecionaram-se artigos publicados entre os anos de 2010 a 2020, indexados em bases de dados, com idioma em inglês ou português, e grupo etário de adultos, maiores de 18 anos.

Foram excluídos trabalhos com faixa etária de pacientes menores do que 18 anos e gestantes; estudos com pacientes que desenvolveram apenas autoanticorpos; estudos que discutiram sobre doenças hematológicas como as hemoglobinopatias hereditárias (doenças falciformes e talassemias); em outro idioma que não inglês e português; artigos com modelos animais, artigos não indexados, indisponíveis para download gratuito, dissertações e teses, artigos com dados insuficientes e/ou incompletos.

Fontes de informação e estratégia de busca

De acordo com os critérios de elegibilidade foram realizadas buscas na base de dados bibliográfica eletrônica MEDLINE (através do PubMed) em novembro de 2020. Os termos de busca/descriptores utilizados foram selecionados de acordo com o MeSH (*Medical Subject Headings*): “*Erythrocyte Transfusion*” AND “*Hematologic Diseases*”.

A triagem dos manuscritos foi realizada a partir de títulos e resumos para excluir os estudos que não se encaixaram nos critérios de elegibilidade. Os artigos completos selecionados foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e os seguintes dados extraídos: primeiro autor, ano de publicação, origem da população estudada, desenho do estudo, tamanho da amostra e tipo de doença, idade, quantidade e tipo de aloanticorpos detectados.

RESULTADOS

A partir das buscas realizadas na base de dados PubMed foram identificadas 2.786 citações, de acordo com os termos de busca/descriptores utilizados (“*Erythrocyte Transfusion*” AND “*Hematologic Diseases*”). A partir do título e/ou resumo, foram selecionados 31 artigos completos, dos quais, respeitando todos os critérios de inclusão, 10 foram escolhidos para compor esta revisão (Figura 2).

A tabela 2 reúne os principais dados extraídos dos 10 artigos elegíveis selecionados para compor este trabalho. São estudos observacionais (transversais e longitudinais) feitos em diferentes regiões do mundo (África, Ásia, Europa, América Latina). Entre as doenças hematológicas identificadas nos pacientes, as mais comuns foram SMD (8/10; 80%) e leucemias (6/10; 60%). A média de idade dos pacientes nos dez trabalhos analisados foi de 56,11 anos. Dentre os pacientes com SMD verificou-se uma média de idade superior a 60 anos. A maioria dos estudos identificaram a presença dos seguintes aloanticorpos: anti-E (9/10; 90%); anti-K (7/10; 70%); anti-S (6/10; 60%); anti-Jk^a (6/10; 60%); anti-c (5/10; 50%); anti-M (5/10; 50%); anti-Fy^a (4/10; 40%), anti-C (4/10; 40%) e anti-Fy^b (3/10; 30%), relacionados aos sistemas Rh, Kell, MNS, Kidd e Duffy. Finalmente, todos os trabalhos apontaram a fenotipagem eritrocitária extensa como forma de minimizar as taxas de aloimunização entre os pacientes com neoplasias hematológicas, assim como reduzir os riscos de ocorrência de reações hemolíticas transfusionais.

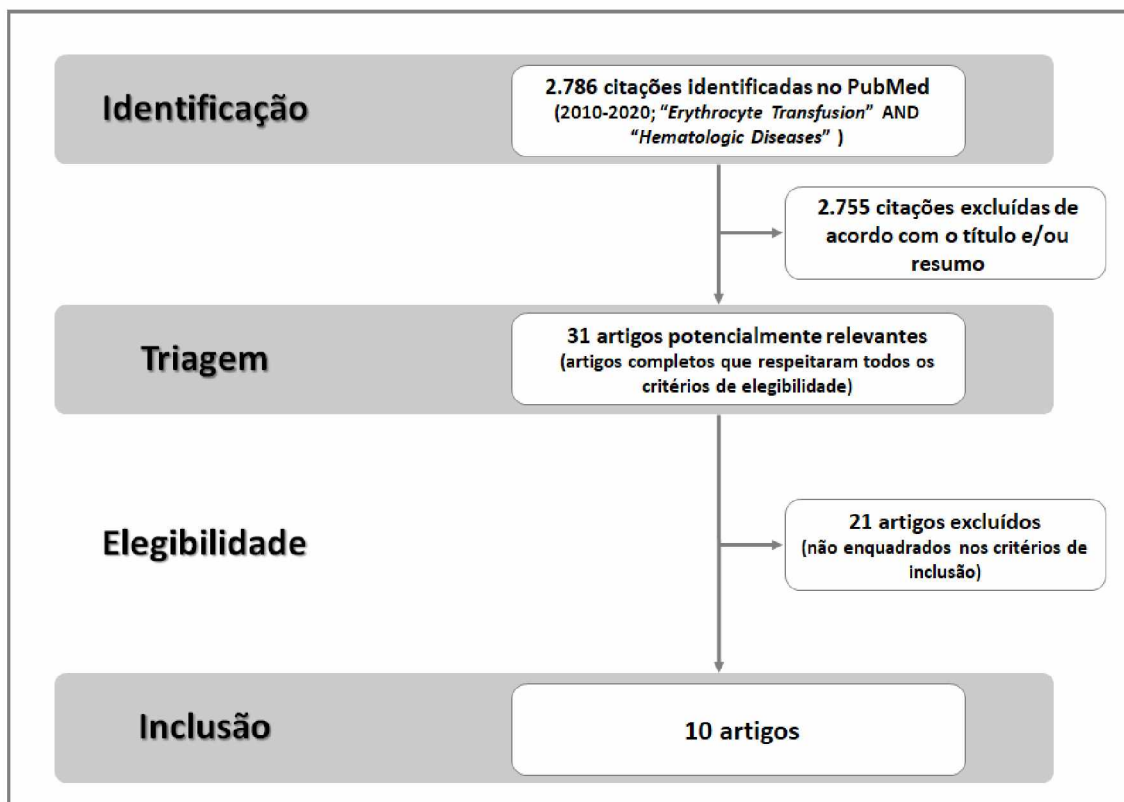


Figura 2. Fluxograma representativo da seleção dos trabalhos utilizados na revisão.

Tabela 2. Características e principais resultados dos 10 trabalhos incluídos sobre aloimunização em pacientes politransfundidos com doença onco-hematológica

Estudo	Origem	Desenho do estudo	Casos (N)	Doença	Idade (média; anos)	Aloanticorpos*	
						N(%)	Tipo
NATUKUNDA et al., 2010	Uganda	Estudo transversal	4	Neoplasias hematológicas não especificadas	34,8		Anti-E Anti-S Anti-D (D parcial categoria R ₀ ^{HAR}) Anti-K Anti-Le ^a Anti-E e anti-K Anticorpos pan reativos
PHILIP et al., 2014	Índia	Estudo transversal	5	LMC (2) SMD (3)	48,5	2	Anti-c Anti-S
					45,7	3	Anti-M Anti-c Anti-E
CAAMAÑO et al., 2015	Chile	Estudo longitudinal (caso-controle)	6	LLA LNH SMD MM	54		Anti-E Anti-K Anti-D Anti-Fy ^a Anti-c Anti-Jk ^a Anti-M Anti-Le ^b Anti-Lu ^b Anti-Js ^b Anti-s
GUELSIN et al., 2015	Brasil	Estudo transversal	19	SMD	64	2 6 1 1 1 1	Anti-C Anti-E Anti-C ^w Anti-S Anti-Di ^a Anti-Lu ^a

						1	Anti-C, anti-E
						1	Anti-C, anti-e
						1	Anti-c, anti-E
						1	Anti-c, anti-Jk ^a
						1	Anti-E, anti-K
						1	Anti-C, anti-K, anti-Di ^a
						1	Anti-E, anti-Jk ^a , anti-Di ^a
ROZOVSKI et al., 2015	Israel	Estudo transversal	18	SMD	76	7	Anti-K
						5	Anti-E
						2	Anti-Kp ^a
						2	Anti- Lu ^a
BAÍA et al., 2016	Portugal	Estudo transversal	12	LA (1)	54	1	Anti- Jk ^a
				SMD (6)	80	4;1;1	Anti -E; anti-K; Anti-Jk ^a (fenotipado)
				DMP (5)	72	2;1;1;1	Anti-K; anti-C; Anti-Jk ^a (fenotipado); Anti-Fy ^a (fenotipado)
KIM et al., 2019	Coréia do Sul	Estudo transversal	5	SMD	69,2	1	Anti-E
						1	Anti-E, anti- Jk ^a
						1	Anti-E, anti-c
						1	Anti-E, anti-c, anti- Fy ^b
						1	Anti-E
NOOR et al., 2019	Malásia	Estudo transversal	7	LLA (3) LNH (3) MM (1)	36,2	4	Anti-M, anti-E e anti-S
						1	Anti-E + anti-Le ^a
						1	Anti-E + anti-Le ^a + anti-Mi ^a
						1	Anti-N + anti-S + anti-Le ^a + anti-Fy ^a + anti-Fy ^b
MOLINA-AGUILAR et al., 2020	México	Estudo longitudinal (coorte)	19	SMD (12) MM (5) LMC (2)	55	2	Anti-S
						3	Anti-K1
						2	Anti-I
						4	Anti-Di ^a

						1	Anti-e + anti-Jk ^a
						1	Anti-D
						1	Anti-C
						1	Anti-M
ABO EL FETOUH et al., 2020	Egito	Estudo longitudinal (coorte)	83	LLA (22) SMD (16) LMA (13) LLC (11) LNH (10) MM (7) LMC (4)	40,1	25	Anti-K
						9	Anti-Kp ^a
						30	Anti-E
						10	Anti-D
						12	Anti-C
						11	Anti-c
						14	Anti-Fy ^a
						6	Anti-Fy ^b
						7	Anti-Jk ^a
						4	Anti-Jk ^b
						3	Anti-M
						2	Anti-N
						1	Anti-S
						1	Anti-Le ^a

DMP; Desordem mieloproliferativa, LA; Leucemia aguda; LLA, Leucemia linfocítica aguda; LLC, Leucemia linfocítica crônica; LMA, Leucemia mieloide aguda; LMC, Leucemia mieloide crônica; LNH, Linfoma não Hodgkin; SMD, Síndrome mielodisplásica; MM, Mieloma múltiplo.

* Em alguns trabalhos não houve a discriminação do número e/ou porcentagem de aloanticorpos detectados uma vez que os autores não especificaram quais destes anticorpos foram identificados especificamente nos pacientes com doença onco-hematológica.

DISCUSSÃO

A aloimunização causada pela incompatibilidade entre antígenos do doador e do receptor do hemocomponente desencadeia uma resposta imune de graus variados proporcionais à imunogenicidade e dose do(s) antígeno(s) incompatível(eis) (EVERS et al., 2017). Está relacionada a vários fatores, dentre eles idade, sexo e composição genética do paciente, presença de comorbidades, bem como o número e frequência de transfusões a que o mesmo é submetido (HANDA et al., 2020). O desenvolvimento de anticorpos irregulares em pacientes politransfundidos é muito comum e o risco de aloimunização aumenta com o número de transfusões realizadas (PIMPALDARA et al., 2015; CELLI et al., 2017). Hemoglobinopatas, renais crônicos, pacientes com doenças onco-hematológicas e transplantados, apresentam taxa de aloimunização de mais de 50% (REYHANEH et al., 2013).

A terapêutica transfusional é uma prática importante e comum nos pacientes portadores de doenças onco-hematológicas como os diversos tipos de leucemias, linfomas e Síndromes Mielodisplásicas (SMD) (SINGHAL et al., 2017). Ela tem como objetivo melhorar a capacidade de transporte de oxigênio e o fluxo de sangue na microcirculação (FEDERICI; VANELLI; ARRIGONI, 2012). A literatura é concordante em relação às transfusões, visto que a população politransfundida é mais exposta a diferentes antígenos eritrocitários e mais propensa a formar aloanticorpos isolados ou em combinação (MANGWANA; KACKER; SIMON, 2019).

Os aloanticorpos variam de acordo com a diversidade genética e ocorrem em 0,3-2% da população geral (PAHUJA et al., 2012; HENDRICKSON; TORMEY, 2016; PESSONI et al., 2018). As taxas de aloimunização estão entre 0,009% e 0,6% em doadores saudáveis (TIWARI et al., 2014; PESSONI et al., 2018), 1,4% e 4,24% em indivíduos previamente transfundidos (SOOD et al., 2013; PESSONI et al., 2018), 20% em pacientes com talassemia (CHAO et al., 2013; PESSONI et al., 2018), 18,7% em portadores de doença falciforme (KANGIWA et al., 2015; PESSONI et al., 2018) e 44% em pacientes com doenças hematológicas malignas como as Síndromes Mielodisplásicas (GUELSIN et al., 2015; PESSONI et al., 2018).

Conforme apontam os estudos incluídos nesta revisão, a realidade na medicina transfusional difere muito devido a vários fatores, entre os quais pode-se destacar as restrições técnicas e econômicas enfrentadas por vários deles, o número de doadores e a qualidade dos

testes, além do planejamento para o manejo dos pacientes que receberão múltiplas transfusões, tendo em vista a dificuldade de encontrar hemocomponentes compatíveis para essa população (NATUKUNDA et al., 2010; PHILIP et al., 2014; CAAMAÑO et al., 2015; GUELSIN et al., 2015; ROZOVSKI et al., 2015; BAÍA et al., 2016; KIM et al., 2019; NOOR et al., 2019; MOLINA-AGUILAR et al., 2020; ABO EL FETOUH et al., 2020). Dois trabalhos também enfatizaram a importância do histórico clínico de transfusões sanguíneas prévias e da manutenção e acompanhamento dessas informações para a população politransfundida (NAKUNDA, 2010; PHILIP, 2014).

Diante dos dados apresentados neste trabalho, ao analisar diferentes populações no mundo, verificou-se que em 8 dos 10 estudos, a SMD foi a doença mais prevalente entre a população, particularmente acima dos 60 anos. A prevalência da SMD entre idosos decorre de uma maior suscetibilidade dessa população, uma vez que o envelhecimento causa alterações na hematopoiese como redução na produção de células eritrocitárias e linfocíticas, assim como aumento na produção de células da linhagem mieloide, podendo gerar o aparecimento de diversas neoplasias hematológicas (CHUNG; PARK, 2017). Esse dado está consoante com informações encontradas na literatura, como em um estudo realizado na Austrália, com pacientes que desenvolveram mielodisplasia e apresentaram uma média de 73 anos de idade (SINGHAL et al., 2017), e estudos que apontam que esta é uma condição particularmente comum em pessoas idosas, juntamente com a leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) (LEISCH et al., 2017).

Rozovski e colaboradores (2015) indicam que a SMD é o mais forte preditor para a formação de aloanticorpos durante a terapia transfusional, entretanto, apontam que ainda persistem dúvidas quanto ao fato destes pacientes apresentarem uma maior propensão para a aloimunização ocasionada pelas múltiplas transfusões, ou se a doença em si é um fator de risco para a aloimunização. Outro trabalho que correlacionou doenças linfoproliferativas com a produção de aloanticorpos, apontou que em pacientes com Leucemia Linfóide Crônica (LLC) há um efeito “protetor” ocasionado, provavelmente, pela substituição de linfócitos T e B funcionais por células clonais (PHILIP et al., 2014). Também, já é relatado que a administração de corticosteroides e outras drogas imunossupressoras prejudicariam a resposta imune mediada por células T aos antígenos de doadores, reduzindo assim o risco de aloimunização (ZALPURI et al., 2014). Evidentemente, a redução deste risco mediado pela terapia imunossupressora pode não ser a única explicação, mas seria uma causa plausível (ZALPURI et al., 2014; SINGHAL et al., 2017).

Dos aloanticorpos identificados, observou-se uma maior frequência de anticorpos contra antígenos do sistema Rh (C, c, E, e), especialmente o anti-E, relatado em 9 dos 10 artigos analisados (NATUKUNDA et al., 2010; PHILIP et al., 2014; CAAMAÑO et al., 2015; GUELSIN et al., 2015; ROZOVSKI et al., 2015; BAÍA et al., 2016; KIM et al., 2019; NOOR et al., 2019; ABO EL FETOUH et al., 2020). Anticorpos do sistema Kell também são considerados relevantes e foram relatados em 7 dos 10 artigos avaliados (NATUKUNDA et al., 2010; PHILIP et al., 2014; CAAMAÑO et al., 2015; GUELSIN et al., 2015; ROZOVSKI et al., 2015; BAÍA et al., 2016; ABO EL FETOUH et al., 2020; MOLINA-AGUILAR et al., 2020). Consoante com dados encontrados na literatura e considerando que esses aloanticorpos são os mais frequentes, seus antígenos relacionados também são apontados como os mais imunogênicos (ALVES et al., 2012; SINGHAL et al., 2017). Outros anticorpos também foram identificados (sistema MNS, anti-S e anti-M; sistema Kidd, anti-Jk^a e sistema Duffy, anti-Fy^a e anti-Fy^b) (NATUKUNDA et al., 2010; PHILIP et al., 2014; CAAMAÑO et al., 2015; GUELSIN et al., 2015; BAÍA et al., 2016; KIM et al., 2019; NOOR et al., 2019; ABO EL FETOUH et al., 2020; MOLINA-AGUILAR et al., 2020) e puderam ser encontrados combinados em pacientes aloimunizados. O aparecimento e identificação de diferentes anticorpos de sistemas distintos, demonstra a importância de uma fenotipagem estendida como forma de reduzir a aloimunização, principalmente em pacientes politransfundidos.

Ao avaliar o impacto da politransusão em pacientes com doença onco-hematológica, em especial a SMD, um dos principais efeitos descritos é a hemossiderose transfusional (sobrecarga de ferro transfusional), importante causa de disfunção progressiva de vários órgãos, o que pode levar a necessidade de terapia quelante (SHENOY et al., 2014). O excesso de ferro é inicialmente armazenado dentro dos macrófagos, sob a forma de ferritina, e persistindo, se acumula em células hepáticas, cardíacas e em órgãos endócrinos, causando injúria e afetando a sobrevivência do paciente (SHENOY et al., 2014). O monitoramento dos níveis séricos de ferritina, a utilização de dieta pobre em ferro e vitamina C, além do não consumo de álcool, ajuda no manejo desta população, a fim de melhorar sua qualidade de vida (SHENOY et al., 2014).

Atualmente uma alternativa disponível para a prevenção da aloimunização é a realização da fenotipagem eritrocitária dos pacientes e das bolsas de sangue, a qual consiste em identificar quais antígenos estão presentes na superfície da hemácia, uma vez que indivíduos que não possuem determinado antígeno podem produzir anticorpos frente a essa exposição (BAÍA et al., 2016). Todos os estudos avaliados nesta revisão compartilham a ideia

de que há a necessidade de uma compatibilização extensa dos antígenos eritrocitários do doador e do receptor, a fim de reduzir as taxas de imunização populacional e diminuir o número de reações hemolíticas transfusionais, além de aprimorar as práticas para aumentar a segurança e eficácia desta terapia (NATUKUNDA et al., 2010; PHILIP et al., 2014; CAAMAÑO et al., 2015; GUELSIN et al., 2015; ROZOVSKI et al., 2015; BAÍA et al., 2016; PEREIRA, 2018; KIM et al., 2019; NOOR HASLINA et al., 2019; MOLINA-AGUILAR et al., 2020; ABO EL FETOUH et al., 2020).

A aloimunização pode ser prevenida, ou ao menos reduzida, através da ampliação da fenotipagem e compatibilização para os antígenos C, c, E, e (sistema Rh) e K (sistema Kell), além do Fy^a (sistema Duffy), Jk^a (sistema Kidd) e S (sistema MNS) para os pacientes cronicamente transfundidos. A presença destes antígenos foi evidenciada na maioria dos trabalhos incluídos neste estudo. Para pacientes com SMD, uma estratégia, além da fenotipagem, seria a genotipagem para antígenos do sistema Rh e Kell (GUELSIN et al., 2015), técnica precisa, de fácil execução e que apresenta viabilidade financeira, visto que preveniria a grande maioria dos efeitos adversos e permitiria o melhor uso dos hemocomponentes aos pacientes acometidos por essa doença e que necessitam de terapia transfusional recorrente.

Esta revisão apresentou algumas limitações. Apesar de recorrer a critérios de elegibilidade muito bem delineados, entende-se que os resultados da busca podem ter deixado de recuperar alguns estudos em potencial, sobretudo por não ter incluído mais bases eletrônicas de busca. Outro limitador é o fato de apenas um pesquisador ter selecionado os artigos elegíveis, o que seria um viés do trabalho, uma vez que pode ter acontecido subjetividade na escolha. Também, os trabalhos selecionados não discutiram quais são as reações transfusionais mais comuns que ocorrem nesses pacientes aloimunizados com doenças onco-hematológicas, e que recebem múltiplas transfusões. Apesar destas limitações, este estudo é único no sentido de agrupar e discutir as mais recentes informações publicadas, uma vez que a literatura é escassa quanto a este tema.

CONCLUSÕES

Embora a associação entre a exposição a antígenos eritrocitários estranhos e a aloimunização seja conhecida há décadas, os fatores específicos que predispõe indivíduos politransfundidos a produzir aloanticorpos de forma distinta permanecem mal compreendidos, sobretudo quando relacionados a doenças importantes como as malignidades hematológicas.

A presente revisão reúne os dados extraídos de artigos recentes que tratam a respeito de aloimunização em pacientes politransfundidos com doença onco-hematológica, e conclui que a doença mais prevalente nesta população foi a SMD e que os aloanticorpos detectados com maior frequência foram os associados aos sistemas Rh, Kell, MNS e Kidd.

Em última análise, embora a realidade na medicina transfusional difira entre os países devido a muitos fatores, a realização da fenotipagem e genotipagem para a identificação de outros sistemas além do ABO/Rh, principalmente para os pacientes cronicamente transfundidos, pode minimizar o risco de aloimunização e suas consequências, aumentando a segurança e eficácia da terapia transfusional.

REFERÊNCIAS

ABO EL FETOUH, R. M.; ABD ELMONIEM, G. M.; ALLAM, R. M.; SOBEIH, M. E.; KAMEL M. M.; RADWAN, S. M. Frequency and specificity of Red blood cell alloantibodies in multitransfused Egyptian patients with hematological and nonhematological malignancies. **Transfusion and Apheresis Science**, v.59, n.6, p.1-5, 2020.

ADATI, M. C.; GEMAL, A. L.; GUEDES, H. C. B. Resultados do controle de qualidade de produtos hemoderivados: análise sanitária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.31, n.4, p.235-240, 2009.

ALVES, V. M et al. Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 34, n.3, p.206-211, 2012.

ARAÚJO, W.C. O. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. **Convergências em Ciência da Informação**, v.3, n.2, p.100-134, 2020.

AVENT, N. D.; REID, M. E. The Rh blood group system: a review. **Blood**, v.95, n.2, p.375-387, 2000.

BAÍA, F et al. Phenotyping Rh/Kell and risk of alloimmunization in haematological patients. **Transfusion Medicine**, v.26, n.1, p.34-38, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Hemovigilância: manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas**. Brasília: Anvisa, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil**, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária . Resolução da diretoria colegiada nº46 de 18 de maio de 2000. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para a Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados de Uso Humano.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária . Resolução da diretoria colegiada nº151 de 21 de Agosto de 2001. Aprova o Regulamento Técnico sobre Níveis de Complexidade dos Serviços de Hemoterapia, que consta como anexo.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada nº 34 de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação do Ciclo do Sangue.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências.

CAAMAÑO, J et al. Frequency and Specificity of Red Blood Cell Alloimmunization in Chilean Transfused Patients. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v.42, n.1 , p.4-7, 2015.

CASTILHO, L. An update on the MNS blood group system. **Immunohematology**, v.35, n. 2, p.61-62, 2019.

CELLI, R.; SCHULZ, W.; HENDRICKSON, J. E.; TORNEY, C. A. A novel network analysis tool to identify relationships between disease states and risks for red blood cell alloimmunization. **Vox Sanguinis**, v.112, n.5, p.469-472, 2017.

CHAO, Y. H.; WU, K. H.; LU, J. J.; SHIH, M. C.; PENG, C. T.; CHANG, C. W. Red blood cell alloimmunization among Chinese patients with β -thalassaemia major in Taiwan. **Blood Transfusion**, v.11, n.1, p.71–74, 2013.

- CHUNG, S. S.; PARK, C. Y. Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. **Hematology The American Society of Hematology Education Program**, v.2017, n.1, p.73-78, 2017.
- DANIELS, G. Variants of RhD: current testing and clinical consequences. **British Journal of Haematology**, v.161, n.4, p.461–470, 2013.
- DANIELS, G.; REID, M. E. Blood groups: the past 50 years. **Transfusion**, v.50, n.2, p.281–289, 2010.
- DELANEY et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. **The Lancet**, v.388, n.10061, p.1-12, 2016.
- DODD, R.; ROTH, W. K.; ASHFORD, P.; DAX, E. M.; VYAS, G. Transfusion medicine and safety. **Biologicals**, v.37, p.62-70, 2009.
- EVERS, D et al. Treatments for hematologic malignancies in contrast to those for solid cancers are associated with reduced red cell alloimmunization. **Haematologica**, v.102, n.1, p.52-59, 2017.
- FEDERICI, A. B.; VANELLI, C.; ARRIGONI, L. Transfusion issues in cancer patients. **Thrombosis Research**, v.129, n.1, p.60-65, 2012.
- FIGUEROA, D. The Diego blood group system: a review. **Immunoematology**, v.29, n.2, p.73-81, 2013.
- FRAZIER, S. K.; HIGGINS, J.; BUGAJSKI, A.; JONES, A. R.; BROWN, M. R. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v.29, n.3, p.271-290, 2017.
- GARCÍA-ROA, M et al. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. **Blood transfusion**, v.15, n.3, p.222-231, 2017.

GUELSIN, G. A. S et al. Molecular matching for Rh and K reduces red blood cell alloimmunization in patients with myelodysplastic syndrome. **Blood Transfusion**, v.13, n.1, p.53-58, 2015.

HAMERSCHLACK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **Jornal de Pediatria**, v.84, n.4, p.52-57, 2008.

HANDA, A.; KUKAR, N.; MAHARISHI, R. N.; SYAL, N.; ARORA, H. Analysis of red cell alloimmunization in multi transfused patients at a Tertiary care teaching hospital. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v.9, n.6, p.2907-2911, 2020.

HENDRICKSON, J. E.; TORMEY, C. A. Understanding red blood cell alloimmunization triggers. **Hematology The American Society of Hematology Education Program**, v.2016, n.1, p.446-451, 2016.

IDO, A; OLIVEIRA, MC. Main Erythrocyte Antigens Involved in the Alloimmunization Process. **Open Science Journal**, v.5, n.2, p.2-10, 2020.

KANGIWA, U.; IBEGBULAM, O.; OCHENI, S.; MADU, A.; MOHAMMED, N. Pattern and prevalence of alloimmunization in multiply transfused patients with sickle cell disease in Nigeria. **Biomark Research**, v.3, n.26, 2015.

KIM, H. Y.; CHO, E. J.; CHUN, S.; KIM, K. H.; CHO, D. Red Blood Cell Alloimmunization in Korean Patients With Myelodysplastic Syndrome and Liver Cirrhosis. **Annals of laboratory medicine**, v.39, n.2, p.218-222, 2019.

LAMEGO, R.M.; CLEMENTINO, N. C. D.; COSTA, A. L. B.; OLIVEIRA, M. J.; BITTENCOURT, H. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.32, n.2, p.108-115, 2010.

LEISCH, M et al. Red blood cell alloimmunization in 184 patients with myeloid neoplasms treated with azacitidine : A retrospective single center experience. **Leukemia Research**, v.59, p.12-19, 2017.

MANGWANA, S.; KACKER, A.; SIMON, N. Red cell alloimmunization in multi-transfused, oncology patients: Risks and management. **Global Journal of Transfusion Medicine**, v.4, n.1, p.74-78, 2019.

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. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, v.31, n. 4, p. 252-259, 2009.

MINAS GERAIS. Assembléia Legislativa de Minas Gerais. Lei 10057, de 26 de dezembro de 1989. Autoriza o Poder Executivo a instituir a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais - Fundação Hemominas – e dá outras providências.

MINAS GERAIS. Assembléia Legislativa de Minas Gerais. Decreto 48023, de 17 de Agosto de 2020. Contém o Estatuto da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais.

MITRA, R.; MISHRA, N.; RATH, G. P. Blood group systems. **Indian Journal of Anaesthesia**, v.58, n.5, p.524-528, 2014.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G.; PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v.6, n.7, p. 1-6, 2009.

MOLINA-AGUILAR, R.; GÓMEZ-RUIZ, S.; VELA-OJEDA, J.; MONTIEL-CERVANTES, L.A.; REYES-MALDONADO, E. Pathophysiology of Alloimmunization. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v.47, p.152-159, 2020.

MONCHARMONT, P.; QUITTANÇON, E.; BARDAY, G.; BENAMARA, A.; LES CORRESPONDANTS D'HÉMOVIGILANCE ET DE SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE AUVERGNE RHÔNE ALPES. Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes. **Vox Sanguinis**, v.114, n.4, p.349-354, 2019.

MORAES, E. S.; MELLO, M. S. C.; NOGUEIRA, F. A. M.; OTERO, U. B.; CARVALHO, F. N. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. **Ciências e saúde coletiva**, v.22, n.10, p.3321-3332, 2017.

NARDOZZA, L. M. M.; SZULMAN, A.; BARRETO, J.A.; ARAUJO JUNIOR, E.; MORON, A.F. Bases moleculares do sistema rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, n.6, p.724-728, 2010.

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 Sanguinis**, v.98, n.2, p.167-171, 2010.

NOOR, N. H. M.; ARIFIN, N.; HASSAN, M. N.; MUSTAFFA, R. Red cell alloimmunization among haemato-oncologic patients in a teaching hospital in Malaysia. **Sri Lanka Journal of Medicine**, v.28, n.1, 2019.

PAHUJA, S.; KUSHWAHA, S.; SETHI, N.; PUJANI, M.; JAIN, M. Screening of blood donors for erythrocyte alloantibodies. **Hematology**, v.17, n.5, p. 302-305,2012.

PEREIRA, A. Red blood cell alloimmunisation: still a major complication of blood transfusion. **British Journal of Hematology**, v.181, n.5, p. 575-576, 2018.

PESSONI, L. L.; FERREIRA, M. A.; SILVA, J. C. R.; ALCÂNTARA, K. C. Red blood cell alloimmunization among hospitalized patients: transfusion reactions and low alloantibody identification rate. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v.40, n.4, p.326-331, 2018.

PIMPALDARA, R. P.; PATEL, A. C.; PATEL, J.; PATEL, S.; PANDYA, A. N.; WADHWANI, S. A Study of Irregular Antibodies in 200 Multi-Transfused Patients. **Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences**, v.4, n.73, p.12659-12667, 2015.

PHILIP, J.; BISWAS, A. K.; HIREGOUDAR, S.; KUSHWABA, N. Red Blood Cell Alloimmunization in Multitransfused Patients in a Tertiary Care Center in Western India. **Laboratory Medicine**, v.45, n.4, p.324-330, 2014.

REID, M. E. MNS blood group system: a review. **Immunohematology**, v.25, n.3, p.95-101, 2009.

REYHANEH, K.; AHMAD, G.; GHARIB, K.; VIDA, V.; RAHELEH, K.; MEHDI, T. N. Frequency and specificity of RBC alloantibodies in patients due for surgery in Iran. **Indian Journal of Medical Research**, v.138, n.2, p. 252-256, 2013.

ROTH, W.K et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. **Vox Sanguinis**, v.102, n.1, p.82-90, 2012.

ROZOVSKI, U.; BEN-TAL, O.; KIRGNER, I.; MITTELMAN, M.; HAREUVENI, M. Increased Incidence of Red Blood Cell Alloantibodies in Myelodysplastic Syndrome. **Israel Medical Association Journal**, v.17, n.10, p.624-627, 2015.

SHANDER, A.; LOBEL, G.P.; JAVIDROOZI, M. Transfusion practices and infectious risks. **Expert Review of Hematology**, v.9, n.6, p.597-605, 2016.

SINGHAL, D et al. Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. **Haematologica**, v.102, n.12, p.2021-2029, 2017.

SHENOY, N.; VALLUMSETLA, N.; RACHMILEWITZ, E.; VERMA, A.; GUINZBURG, Y. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. **Blood**, v.124, n.6, p.873-881, 2014.

SOOD, R.; RIANA, V.; ROSAMMA, N. L. Detection of alloimmunization to ensure safer transfusion practice. **Asian Journal of Transfusion Science**, v.7, n.2, p.135-139, 2013.

STORRY, J. R. et al. International Society of Blood Transfusion working party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Report of the Dubai, Copenhagen and Toronto meetings. **Vox Sang**, v.114, n.1, p.95-102, 2019.

STORRY, J. R.; OLSSON, M. L. The ABO blood group system revisited: a review and update. **Immunohematology**, v.25, n. 2, p.48-59, 2009.

THORNTON, N.M.; GRIMSLEY, S.P. Clinical significance of antibodies to antigens in the ABO, MNS, P1PK, Rh, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego, Yt, and Xg blood group systems. **Immunohematology**, v.35, n.3, p.95-101, 2019.

TIWARI, A. K.; PANDEY, P.; SHARMA, J.; SHAILJA, K.; DIXIT, S.; RAINA, V. Incidence of clinically significant antibodies in patients and healthy blood donors: a prospective cross-sectional study from a tertiary healthcare center in India. **Transfusion and Apheresis Science**, v.50, n.2, p.230-234, 2014.

WESTHOFF, C. M.; REID, M. E. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. **Immunohematology**, v.20, n.1, p.37-49, 2004.

YAMAMOTO, M.; FIGUEIREDO, V. L. P. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.27, n.4, p.229-232, 2005.

ZALPURI, S. et al. Immunosuppressants and alloimmunization against red blood cell transfusions. **Transfusion**, v.54, n.8, p.1981-1987, 2014.