

# ALOIMUNIZAÇÃO EM PACIENTES TRANSFUNDIDOS COM CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

Gabriella Ferreira Assunção.  
([gabriellafassuncao@gmail.com](mailto:gabriellafassuncao@gmail.com))

Curso de Pós-Graduação “*Lato Sensu*” em Hematologia Clínica, Laboratorial e Banco de Sangue  
Academia de Ciência e Tecnologia

## Resumo

A aloimunização é um risco clinicamente importante, mas pouco se conhece sobre os fatores que regem esse risco. Esta revisão de literatura foi elaborada com o objetivo de entender tal fenômeno, suas causas, dados científicos e técnicas laboratoriais que auxiliem a prevenir ou minimizar esta complicação em uma população exposta e que já apresenta situação clínica comprometida, que são os pacientes portadores de doenças hematológicas graves tratados com transfusões frequentes de Glóbulos Vermelhos (GV) e aqueles pacientes com quadros graves de anemia por perda de sangue ou outra condição associada. São descritas informações de trabalhos considerados mais relevantes e breve revisão sobre a classificação dos grupos sanguíneos, testes imunohematológicos, perspectivas futuras e como o advento da biologia molecular possibilitou desenvolver técnicas que se implantadas corretamente podem ajudar a ampliar a segurança transfusional no aspecto de evitar o surgimento de anticorpos antieritrocitários.

**Palavras-chave:** Aloimunização, Transfusão de Sangue, Glóbulos Vermelhos, Concentrado de Hemácia, Anticorpos Irregulares.

## Introdução

Nas últimas décadas, um número cada vez maior de dados clínicos, científicos e experimentais trazem à tona o fato de que as transfusões de sangue têm importantes efeitos sobre o sistema imunológico, efeitos finais que, a curto ou longo prazo, raramente são benéficos para os pacientes. (LANNAN *et al*, 2013)

O grande desenvolvimento científico e tecnológico, fez aumentar a sobrevivência de pacientes com doenças hematológicas crônicas, degenerativas e portadores de hemoglobinopatias os quais podem hoje ser tratados com transfusões regulares de hemácias. Em resumo, a transfusão de hemácias ou Concentrado de Hemácias (CH) é indicada para o tratamento de pacientes que sofrem redução da capacidade de transporte de O<sub>2</sub> e da massa eritrocitária devido às anemias crônicas hereditárias ou adquiridas (insuficiência renal, neoplasias, aplasias, leucemias etc). Em anemias agudas, os CH devem ser usados logo após ou junto com expansores de volume (solução fisiológica, dextran, ringer lactato ou plasma), ressaltando-se que os CH devem ser infundidos exclusivamente em via venosa. (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Pacientes que recebem transfusões de hemácias têm risco de formar aloanticorpos contra antígenos positivos nas hemácias do doador e negativos no paciente e muitos anticorpos anti-eritrocitários podem não ser detectados quando as transfusões seguintes forem

realizadas, colocando desta forma o receptor em risco de desenvolver reações hemolíticas tardias. (MELO, 2012; OLIVEIRA e COZAC, 2003)

#### ALOIMUNIZAÇÃO – Complicação Transfusional:

A frequência de reações transfusionais diminuiu muito nos últimos anos devido à implementação de normas de qualidade que regem todos os processos desde a doação, triagem até a transfusão das bolsas de hemocomponentes em um paciente receptor. Atualmente, a maioria destas reações indesejáveis ou suas consequências ocorre devido ao erro humano na identificação das amostras e/ou doentes. A implementação de um programa de hemovigilância é obrigatória de acordo com o Decreto-Lei 267/2007 de 26 de julho. O programa de hemovigilância tem como objectivo assegurar o aumento da segurança transfusional, e todos os profissionais devem reportar dados relativos a acidentes ou incidentes no decurso do processo transfusional. (ACHANDO, 2013)

Os riscos associados à transfusão de Glóbulos Vermelhos - GVs incluem reações transfusionais agudas, hoje infrequentes, aloimunização a antígenos eritrocitários, reação esta da qual trata este artigo, transmissão de infecção viral e, a longo prazo, sobrecarga de ferro em pacientes cronicamente transfundidos. A aloimunização é o processo de formação de anticorpos quando o indivíduo é exposto a antígenos que não são próprios. Quase todos os anticorpos antieritrocitários podem ser enquadrados em um dos 29 grupos sanguíneos já identificados, sendo o sistema sanguíneo AB0 o mais imunologicamente importante, seguido pelo sistema Rh. (BAIOCHI e NARDOZZA, 2009)

A causa desta complicação transfusional ainda não foi completamente elucidada, mas sabe-se até o momento que depende de fatores genéticos e adquiridos do paciente, dose e via de administração, e da imunogenicidade do antígeno. A taxa de aloimunização eritrocitária em pacientes transfundidos cronicamente pode atingir 50%, já a incidência de anticorpos clinicamente relevantes em pacientes transfundidos ocasionalmente não é perfeitamente conhecida, mas estima-se que cerca de 1% dos pacientes são sensibilizados a cada unidade de hemácias transfundida. (BORDIN, 2007)

A incidência destes anticorpos antieritrocitários não é insignificante, variando muito de acordo com a doença dos pacientes, histórico de transfusões, gravidezes e diferentes frequências dos antígenos nos pacientes em relação aos doadores na região geográfica. Estimam-se as frequências em 1 a 2% em pacientes internados em hospitais gerais, 5% ou mais em pacientes politransfundidos e mulheres múltíparas e 20% ou mais em pacientes com doenças dependentes de transfusão como falcêmicos e talassêmicos. Devido às consequências clínicas da aloimunização eritrocitária, vários estudos retrospectivos têm sido realizados, na tentativa de elucidar as variáveis clínicas e dos pacientes e identificar aqueles com risco aumentado de aloimunização, a qual pode ser prevenida ou seu risco minimizado pela utilização de GVs fenotipados para os principais sistemas de grupos sanguíneos: AB0, Rh, Lewis, Duffy, Kell, e MNS. (FABRON JR, 2007; MOULDS, 2010)

#### Classificação Sanguínea

Um sistema de classificação sanguíneo é definido, de acordo com a International Society Blood Transfusion (ISBT) quando os antígenos são produzidos a partir de genes alelos do mesmo locus ou por um complexo de dois ou mais genes homólogos intimamente ligados, sem que haja recombinação entre eles. Na espécie humana foram definidos 29 sistemas de grupos sanguíneos, cada um constituído por aloantígenos codificados por um ou mais loci gênicos, expressos na membrana das hemácias e que são identificados por antissoros específicos. Alguns aloantígenos são compartilhados por praticamente todos os indivíduos, e

por isso são denominados públicos, enquanto os mais raros são designados privados. Dentre os aloantígenos destacam-se o AB0, Rh, Lewis, Duffy, Kell, Kidd e MNS. (ALVES, 2003)

O sistema AB0 é o mais importante em imunohematologia devido à sua imunogenicidade, daí que a qualidade e a segurança dos testes deva ser estritamente assegurada. Os antígenos do grupo A e B resultam da modificação de um carboidrato precursor, designado substância H. Assim por acção enzimática é adicionada à substância H a N-acetilgalactosamina e N-galactose formando o antígeno A e B, respectivamente. De acordo com os antígenos e os anticorpos presentes os indivíduos podem ser classificados em A, B, AB ou 0 (grupo 0 é representado por zero devido à ausência dos antígenos A e B). Estes anticorpos surgem naturalmente em indivíduos saudáveis com menos de 3 meses para os antígenos ausentes mesmo sem a estimulação do sistema imune. A classificação AB0 é obtida através da prova celular e da prova sérica, sendo que o grupo AB0 só pode ser definido quando há concordância entre ambas as provas. Nos recém-nascidos até aos 4 meses não se faz prova sérica, uma vez que os anticorpos circulantes são de origem materna. Em caso de transfusão urgente, deverá ser seleccionado sangue do grupo 0, não devendo assumir-se o resultado de nenhuma das provas (sérica e celular) individualmente. (ACHANDO, 2013)

Sistema Rh é o segundo sistema de classificação sanguínea mais importante, tendo como principal antígeno o antígeno D, responsável por desencadear a Doença Hemolítica do Recém-Nascido (DHRN), quando presente em hemácias de fetos cujas gestantes não são portadoras deste antígeno. Os termos Rh positivo ou Rh negativo têm em conta a presença ou ausência do antígeno D, respectivamente. Os outros antígenos deste sistema são o E, e, C e c. O fenótipo Rh é definido tanto nos doentes como nos dadores. O antígeno D pode apresentar expressões mais fracas, de natureza quantitativa (D fraco) e/ou de natureza qualitativa (D parcial), são ambos considerados D variante. Sempre que um D variante é detectado em doentes, o doente considera-se Rh negativo, para diminuir a possibilidade de imunização. Quando um D variante é detectado em dadores estes são considerados Rh positivo. (OLIVEIRA, 2013)

Os outros sistemas sanguíneos que apresentam imunogenicidade relevante são o Sistema Lewis, que incorpora 6 antígenos sendo os mais importantes o Lea e o Leb; o Sistema Duffy, cujos antígenos mais importantes são o Fya e o Fyb; o Sistema MNS, que influencia a transfusão pelos antígenos M, N, S e s; e o Sistema Kell, que é um complexo sistema com 24 antígenos sendo os mais importantes o K, k, Kpa e Kpb. Depois do sistema AB0 e Rh o sistema Kell é o terceiro mais imunogénico, pois os anticorpos deste sistema são produzidos após exposição ao antígeno. (OLIVEIRA, 2013)

### Testes Imunohematológicos

As Provas de Compatibilidade constituem um procedimento que tem por objetivo verificar, *in vitro*, a compatibilidade eritrocitária entre o doador e o receptor e a incompatibilidade por anticorpos clinicamente significativos. Se o receptor tiver um anticorpo contra um dos antígenos da unidade que está a ser testada vai ocorrer reacção, consequentemente a unidade a ser utilizada é incompatível com o doente. As incompatibilidades que mais preocupam os profissionais dos diversos serviços de sangue são as do sistema AB0, pela gravidade de reacções transfusionais que originam. A confirmação do AB0 e Rh D das unidades a transfundir deve ser sempre confirmada. Uma suspensão de eritrócitos do doador é incubada com o soro do doente: se não houver reacção a unidade de glóbulos é compatível, caso haja reacção a unidade de glóbulos é incompatível não devendo ser transfundida. Sempre que possível, os componentes a transfundir deverão pertencer ao mesmo grupo AB0/Rh D do doente e apresentar o mesmo fenótipo CcEe e Kell que o doente. Esta consideração assume extrema importância em doentes politransfundidos, doentes oncológicos, dialisados, queimados etc. Quando não é possível a transfusão com o

concentrado de hemácias (CH) idênticos ao receptor no sistema AB0, podem ser transfundidos CH compatíveis no sistema AB0. (ACHANDO, 2013)

A Pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) tem como objetivo a detecção de anticorpos anti-eritrocitários, de ocorrência não esperada, clinicamente significativos no soro/plasma. Estes anticorpos podem causar hemólise grave após transfusões sanguíneas ou gestações incompatíveis. A prevenção da aloimunização transfusional em pacientes cronicamente transfundidos, como os portadores de doenças oncohematológicas é uma prática constante na rotina laboratorial. A PAI inclui, obrigatoriamente a realização de um teste de antiglobulina indireto (TAI) que pesquisa anticorpos no soro ou plasma com antiglobulina humana que reage com as cadeias pesadas das imunoglobulinas humanas. Na PAI utilizam-se suspensões eritrocitárias comerciais do grupo 0, com fenótipo conhecido, devendo estas suspensões possuir os antígenos que detectam anticorpos com significado clínico. A PAI deve ser realizada em todos os doadores, uma vez que condiciona a utilização dos componentes sanguíneos. Deve ser feita, também, como teste pré transfusional e se após 72h for enviado novo pedido de transfusão o TAI é repetido. (ACHANDO, 2013)

Sempre que o TAI apresentar resultado positivo deve proceder-se à identificação do anticorpo em causa. A metodologia é semelhante à do TAI contudo utiliza-se um maior número de suspensões do grupo 0, geralmente obtidas em painéis, garantindo uma maior variedade de fenótipos. Para se poder identificar a especificidade de um aloanticorpo com um grau de confiabilidade aceitável, deve ocorrer positividade com, pelo menos, duas suspensões positivas para o antígeno correspondente e ausência de positividade com outras duas suspensões negativas para o antígeno. É preciso confirmar o fenótipo do doente/doador para o antígeno em causa: se o doente for positivo, provavelmente trata-se de um autoanticorpo (deverá realizar-se um teste de antiglobulina direto), se o doente for negativo para o antígeno confirma-se a especificidade do aloanticorpo encontrado. Em casos de transfusão de glóbulos estes terão de ser negativos para o antígeno pesquisado, diminuindo a probabilidade de reação transfusional e reduzindo a estimulação do sistema imune. (ACHANDO, 2013)

O Teste de Antiglobulina Humana Direto (TAD) é realizado em suspeitas de doenças hemolíticas e objetiva pesquisar anticorpos que já estejam ligados à superfície dos eritrócitos. Se a adição da antiglobulina humana originar aglutinação o teste é positivo. A Eluição Ácida é necessária quando o TAD é reagente, para separar o anticorpo ligado aos eritrócitos e testá-los com um painel eritrocitário, determinando a especificidade do anticorpo ligado. Uma Titulação de anticorpos é importante em testes TAI positivos e através de um método de aglutinação em tubo, testam-se diluições sucessivas do soro reagente com células comerciais adsorvidas com o antígeno investigado. O título é dado pela última aglutinação entre soro e células comerciais. (ACHANDO, 2013)

## Fenotipagem

A determinação do fenótipo por hemaglutinação em pacientes aloimunizados ou recentemente transfundidos pode ser lenta e complexa, conduzindo a resultados de difícil interpretação. A elucidação da base molecular da maioria dos antígenos eritrocitários permitiu o uso da biologia molecular para determinar a presença ou ausência dos alelos para os diversos sistemas de classificação sanguínea, determinando o genótipo dos pacientes. (ACHANDO, 2013)

Martins e colaboradores avaliaram a frequência de anticorpos antieritrocitários irregulares em 23.220 pacientes politransfundidos do Hemocentro Regional de Uberaba (HRU) e observaram a ocorrência de aloimunização em 173 (0,75%), sendo que os anticorpos dos sistemas Rh e Kell foram os mais frequentes. A baixa taxa de aloimunização encontrada, segundo os autores, se deve a um protocolo de fenotipagem já estabelecido na rotina transfusional do HRU, mas os dados demonstram a importância da fenotipagem eritrocitária

na prevenção da aloimunização, principalmente os sistemas Rh e Kell, para pacientes que recebem múltiplas transfusões. (MARTINS *et al*, 2008)

Uma das limitações dos procedimentos de fenotipagem e que merece grande atenção é a presença de hemácias do doador na circulação do paciente com transfusão recente, o que dificulta a correta identificação do perfil antigênico, impossibilitando a seleção adequada do sangue a ser transfundido e, algumas vezes, até expondo os pacientes a um maior risco de aloimunização. Nestas situações, a genotipagem de grupos sanguíneos tem mostrado ser uma excelente alternativa e pode ser uma ferramenta útil e eficiente. (CASTILHO, 2008)

### **Considerações Finais**

Aproximadamente 2% dos pacientes que recebem uma transfusão sanguínea desenvolvem anticorpos antieritrocitários, sendo que a incidência chega a ser 20 vezes maior em indivíduos hemotransfundidos com frequência, reação que pode trazer prejuízos a longo prazo para os pacientes que dependem deste tipo de tratamento.

O ideal de transfusão deveria incluir correspondência entre doente e CH nos principais sistemas de classificação sanguínea e com maior relevância clínica, nomeadamente ABO, Rh, Kell, que são os mais imunogênicos, e também os sistemas Lewis, Duffy e MNS. O uso da biologia molecular pode ser extremamente útil neste aspecto e, futuramente, o uso de plataformas automatizadas para fenotipagem/genotipagem grande escala pode aumentar significativamente a segurança transfusional.

Apesar de existirem ainda algumas questões abertas em relação à resposta imune a antígenos eritrocitários, a implantação de protocolos seguros e eficientes de investigação genética dos grupos sanguíneos, principalmente em relação aos receptores das unidades de Concentrados de Hemácias, pode reduzir drasticamente os riscos de desenvolvimento de aloanticorpos e, conseqüentemente, melhorar a qualidade do tratamento destes pacientes.

### **Referências**

Achando, P. Relatório de Estágio no Serviço de Sangue e Medicina Transfusional do CHU. Universidade de Coimbra, 2013

Alves, R. T. *et al*. Evaluation of the blood groups and hemoglobin phenotypes in a group of university students of São José do Rio Preto, SP, Brazil. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2003;25(1):65-71

Baiocchi E., Nardoza L.M.M. Aloimunização. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(6):311-9

Bordin, J. O. Aloimunização após transfusão de concentrado de hemácias em pacientes atendidos em um serviço de emergência. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007;29(4):339-343

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Guia para o uso de hemocomponentes. Brasília, DF, 2008, 140 p.

Castilho, L. The future of red cell alloimmunization. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(4):259-265

Fabron Jr, A. Talassemias. Revista Brasileira de Medicina, Moreira Junior, 2007 [online], pp. 408-413.

Lannan, K. L ; Sahler, J. ; Spinelli, S. L ; Phipps, R. P ; Blumberg, N. Transfusion immunomodulation - the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. Blood Cells Mol Dis; 50(1): 61-8 d; 2013.

Martins P.R., Alves V.M., Pereira G.A., Moraes-Souza H. Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005. Rev bras hematol hemoter. 2008;30(4):272-6.

Melo, L. de. Comentários sobre o artigo: Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(3):175-87

Moulds J. Future of molecular testing for red blood cell antigens. Clin Lab Med. 2010 Jun; 30(2): 419-29)

Oliveira L.C.O. e Cozac A.P.C.N.C. Reações transfusionais: Diagnóstico e tratamento. Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS HEMATOLÓGICAS. Capítulo II 36: 431-438, abr./dez. 2003

Oliveira, M. B. S. C. De. Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia. / Organização de Maria Beatriz Siqueira Campos de Oliveira, Flávia Coelho Ribeiro e Alexandre Gomes Vizzoni. – FIOCRUZ, Rio de Janeiro: EPSJV, 2013.