



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação de aloimunização e autoimunização eritrocitária em crianças portadoras de anemia falciforme, indicadas ao regime de hipertransfusão por doppler transcraniano alterado ou acidente vascular encefálico instalado

Gisele Gardin Gomes

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

G633	<p>Gomes, Gisele Gardin</p> <p>Avaliação de aloimunização e autoimunização eritrocitária em crianças portadoras de anemia falciforme, indicadas ao regime de hipertransfusão por doppler transcraniano alterado ou acidente vascular encefálico instalado / Gisele Gardin Gomes. (Salvador, Bahia): GG, Gomes, 2014</p> <p>VIII: 32 fls.: il. [fig.].</p> <p>Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)</p> <p>Professor orientador: Marco Aurélio Salvino de Araújo</p> <p>Palavras chaves: 1. Anemia Falciforme. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Aloanticorpos. I. Araújo, Marco Aurélio Salvino. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.</p> <p>CDU: 616.15</p>
------	---



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação de aloimunização e autoimunização eritrocitária em crianças portadoras de anemia falciforme, indicadas ao regime de hipertransfusão por doppler transcraniano alterado ou acidente vascular encefálico instalado

Gisele Gardin Gomes

Professor orientador: **Marco Aurélio Salvino de Araújo**
Coorientador: **Isa Menezes Lyra**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

Monografia: *Avaliação de aloimunização e autoimunização eritrocitária em crianças portadoras de anemia falciforme indicada ao regime de hipertransfusão por Doppler Transcraniano alterado ou acidente vascular encefálico instalado, de Gisele Gardin Gomes*

Professor orientador: **Marco Aurélio Salvino de Araújo**

Coorientador: **Isa Menezes Lyra**

COMISSÃO REVISORA:

- **Marco Aurélio Salvino de Araújo** (Presidente), Professor Auxiliar I do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marcio Josbete Prado**, Professor Adjunto I do Departamento de Ginecologia, Obstetria e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Luis Fernando Fernandes Adan**, Professor adjunto II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Magda Oliveira Seixas**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

*E ainda que tivesse o dom de profecia, e
conhecesse todos os mistérios e toda a ciência,
e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal
que transportasse os montes, e não tivesse
amor, nada seria.
(Coríntios 13:2)*

A minha mãe, Elaine Gardin,
ao meu irmão Wellington Gardin e ao
meu grande companheiro Igor
Assunção Soares

EQUIPE

- Gisele Gardin Gomes, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: gisele.med2010@gmail.com
- Marco Aurélio Salvino de Araújo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Isa Menezes Lyra, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HOMOTERAPIA DA BAHIA (HEMOBA)

- Ambulatório de hematologia e hemoterapia

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Marco Aurelio de Araújo**, pela disponibilidade em me orientar.
- ◆ À Doutora **Isa Menezes Lyra**, minha Coorientadora, pela presença constante quando eu sempre precisei.
- ◆ A minha amiga **Lidiane Portugal**, pelo apoio constante no trajeto de construção deste trabalho.
- ◆ As **funcionárias do HEMOBA**, pela disponibilidade em doar seu tempo de trabalho em busca dos prontuários.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	2
LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	8
V. RESULTADOS	10
VI. DISCUSSÃO	14
VII. CONCLUSÕES	16
VIII. SUMMARY	17
IX. Referências Bibliográficas	20
X. Anexo	
•ANEXO I: Termo de consentimento	21
•ANEXO II: Parecer do CEP	22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Características epidemiológicas da população estudada (N=80).	9
Tabela2	Comorbidades associadas e informações sobre as transfusões	11
Tabela 3	Aloanticorpos identificados nos 23 pacientes aloimunizados	12
Tabela4	Características clínicas e laboratoriais dos grupos	12
Tabela 5	Aspectos transfusionais dos grupos não aloimunizados e aloimunizados	13

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

DF	Doença Falciforme
AF	Anemia Falciforme
DTC	Doppler transcraniano
AVE	Acidente Vascular Encefálico
HEMOBA	Centro de Hematologia e Hemoterapia da Bahia
CH	Concentrado de Hemácias
CHF	Concentrado de Hemácias Filtrado
CHFF	Concentrado de Hemácias Filtrado e Fenotipado
CHPL	Concentrado de Hemácias Pobre em Leucocitos

I. RESUMO

Introdução: A doença falciforme (DF) é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil, ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes e é um importante problema de saúde pública na Bahia. Pacientes com doppler transcraniano (DTC) alterado ou acidente vasculas encefálico (AVE) prévio são indicados ao regime de transfusão crônico. Além de diminuir o risco de AVE ou a recorrência deste, a hipertransfusão pode desencadear alo ou autoiminização. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é a avaliação da aloimunização e da autoimunização eritrocitária em crianças portadoras da doença falciforme submetidos a regime de hipertransfusão por DTC alterado ou AVE, no ambulatório de transfusão do Centro de Referência em Hematologia e Hemoterapia da Bahia (Fundação HEMOBA). **Métodos:** O estudo incluiu 80 pacientes (77 com hemoglobinopatia SS e três com hemoglobinopatia SC), que estão em regime de hipertransfusão na Fundação HEMOBA. Uma análise retrospectiva foi feita nos prontuários dos pacientes que estavam registrados no livro de transfusão, nos últimos dois anos. O perfil epidemiológico, clínico e laboratorial foi pesquisado. Transfusões externas ao HEMOBA, regularidade no tratamento, recorrência do avc, número de transfusões e média do volume transfundido foram avaliados. **Resultados:** Um total de 23 pacientes foram aloimunizado e somente um paciente foi autoimunizado. O aloanticorpo mais prevalente é o anti-E, resultado este encontrado em outros estudos. Na idade de diagnóstico da doença falciforme houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A relação entre o número de transfusões e a ocorrência de aloimunização não teve relevância estatística. As principais comorbidades encontradas, litíase renal e retinopatia, não teve diferença na incidência entre os dois grupos. **Conclusão:** A incidência dos casos de aloimunização nos pacientes com DF no nosso centro é significativamente alta. Foi verificado uma maior incidência nos casos de aloimunização nos pacientes do sexo feminino, mas sem relevância estatística. O perfil de hemoglobina pré e pós transfusional nos pacientes aloimunizados foi menor do que no grupo dos pacientes não aloimunizados, estatisticamente significativa.

Palavras chaves: 1. Anemia Falciforme. 2. Acidente Vascular Encefálico. 3. Aloanticorpos.

II. OBJETIVOS

Principal

Avaliar a incidência de casos de aloimunização e autoimunização eritrocitária na faixa etária de 2 á 16 anos e 11 meses com diagnostico de doença falciforme que, através de um exame alterado de DTC ou AVC instalado, receberam indicação ao regime de transfusão crônica.

Secundários

1. Avaliar o perfil laboratorial e epidemiológico dos pacientes aloimunizados
2. Identificar, quando possível, os principais anticorpos contras os antígenos eritrocitários

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença falciforme (DF) é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil (1)(2) ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes. O estado da Bahia por ter o maior número de afrodescendentes é o mais afetado por esta enfermidade, onde anualmente são registrados 600 novos casos por ano (3). O número crescente de diagnósticos desta enfermidade deve-se a implementação da Política Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) que introduziu no ano de 2001 (4) a pesquisa das hemoglobinopatias. Com isso, dados foram obtidos e revelando que de cada 650 crianças nascidas vivas, uma tem a hemoglobinopatia, principalmente SS (3). Um estudo recente relatou uma frequência de 0,2% de portadores de anemia falciforme em recém-nascidos de uma maternidade pública da cidade de Salvador (5).

A anemia falciforme (HbSS) é uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos, levando a elevada morbidade e mortalidade (6). Um dos eventos mais graves que elevam as taxas de morbimortalidade desses pacientes é o acidente vascular encefálico (AVE) (7) (8). Em um estudo de revisão sobre complicações do sistema nervoso central, a AF é apontada como a causa mais comum de AVE na infância, com incidência de 5% a 10% até os 17 anos de idade (7). Porém, com a detecção precoce dos pacientes com risco ou daqueles em que o AVE já foi instalado, a sobrevivência dos pacientes falcêmicos foi aumentada. Para o diagnóstico precoce da vasculopatia cerebral tem-se lançado mão da Ultrassonografia transcraniana com doppler (DTC) (9,10). Na Bahia, a triagem pelo DTC teve início em 2008 nos centros como HEMOBA e no ambulatório pediátrico da Universidade Federal Da Bahia, identificando pacientes de risco para desenvolvimento de AVE.

Uma vez diagnosticado a vasculopatia cerebral, o tratamento se faz basicamente com a transfusão de eritrócitos contendo hemoglobinas normais (11) (9). Muitos destes pacientes são submetidos ao regime de transfusão crônica livrando-os dos riscos de desenvolver AVE. O regime de transfusão crônica é recomendado para crianças com doença falciforme que, através da triagem com o Doppler transcraniano apresentem velocidades das artérias cerebrais medias direita e esquerda anormais (>200 cm / seg). O intuito da realização deste exame neste grupo de pacientes é a prevenção da ocorrência de um acidente vascular encefálico primário ou a recorrência deste (12). O principal objetivo da transfusão é melhorar a capacidade de transporte de oxigênio e o fluxo de sangue na microcirculação, através da diminuição na porcentagem de hemoglobina S (HbS) e pelo aumento no nível de hematócrito, que não deverá exceder 30% , o que previne eventos vaso-oclusivos clinicamente significantes (13). A transfusão é um evento que acarreta tanto benefícios quanto riscos ao receptor. As reações transfusionais são os principais problemas deparados pelos profissionais de saúde, que podem ser classificadas em reações imediatas (agudas) ou tardias. A reação transfusional imediata é aquela que ocorre durante a transfusão ou minutos a horas após ele ser concluído, diferentemente da reação tardia, que poderá ocorrer após 48 horas, meses e até anos após a última

transfusão. A forma clínica de apresentação destas duas condições diferem uma da outra. As reações adversas imediatas, consideradas as mais comuns, mas também normalmente o menos grave, são reações transfusionais não hemolíticas febris (RTHF) e reações alérgicas. RTHF manifestam-se por febre (definida como um aumento na temperatura de $\geq 1^\circ\text{C}$ em relação ao valor de normalidade) e/ou tremores que se desenvolvem dentro de 3 horas da transfusão. As reações alérgicas são as mais frequentemente associados com o desenvolvimento da urticária ou outras erupções da pele, prurido, respiração ofegante, ou angioedema, que se manifesta dentro de algumas horas após a transfusão. Estas reações geralmente não são prolongadas, muitas vezes se resolvem espontaneamente e normalmente carregam um baixo risco de causar danos permanentes (14). A apresentação das reações imediatas são mais graves e, felizmente, mais raras de ocorrerem. Aparecem como reação hemolítica tardia, aloimunização e/ou autoimunização à antígenos eritrocitários, purpura pós-transfusionais, doença do enxerto versus hospedeiro pós-transfusional, sobrecarga de ferro, dentre outros.

Uma das principais complicações das transfusões é o potencial de desenvolvimento de aloanticorpos e autoanticorpos contra os glóbulos vermelhos e, particularmente nos pacientes falcêmicos a aloimunização tende a ocorrer numa taxa de 6 a 36%. Em um estudo realizado na Universidade de Durham –Inglaterra, onde analisaram a presença de aloanticorpos em 1814 pacientes com diagnóstico de anemia falciforme em regime de transfusão crônica, teve como resultado um total de 18,6% de aloimunização. A consequência mais grave da aloimunização em pacientes falcêmicos é a apresentação de reações transfusionais hemolíticas imediatas ou tardias, devido a anticorpos não detectados em testes pré-transfusionais (15) (16).

Hoje em dia, a fenotipagem eritrocitária dos doadores e destinatários já é uma prática nos grandes centros de hemoterapia, como na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA), que até o ano de 2004 as transfusões só eram fenotipadas para o sistema ABO. Após este ano, a política da nova transfusão para pacientes com doença falciforme introduziu antes da primeira transfusão a fenotipagem para os grupos Rh (C,c,E,e) e Kell. O objetivo deste estudo é a avaliação da aloimunização e da autoimunização eritrocitária em crianças portadoras da doença falciforme submetidos a regime de hipertransfusão por DTC alterado ou AVE, no ambulatório de transfusão da Fundação HEMOBA.

IV Metodologia

População do estudo

A população do estudo é constituída pelos pacientes com idade entre 2 e 16 anos e 11 meses, que estão no regime de transfusão crônica na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA), cujos registros encontram-se no livro de transfusão da unidade.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo dos casos de aloimunização e autoimunização registrados no prontuário dos pacientes, que estão, atualmente, no esquema de transfusão crônica.

Critério de seleção de pacientes

Inclusão:

1. Pacientes com idade menor que 16 anos, 11 meses e 29 dias e maiores do que 2 anos, portadores de anemia falciforme ou doença falciforme.
2. Pacientes que estejam em esquema de hipertransfusão no ambulatório de transfusão da Fundação HEMOBA.
3. Pacientes que após a realização de DTC (doppler transcraniano) de risco foram encaminhados á transfusão.
4. Pacientes em regime de transfusão crônica por AVC pregresso.

Exclusão:

1. Pacientes que esteja em regime de hipertransfusão por indicação que não seja por DTC alterado ou por AVC já instalado.
2. Pacientes que não se encaixam na faixa etária estabelecida.

Variáveis estudadas

As variáveis pesquisadas nos prontuários foram a data de início da transfusão, o número de transfusões (unidades ou ml transfundidas), fenotipagem eritrocitária dos pacientes para os principais sistemas sanguíneos de importância transfusional e se compatíveis com as bolsas transfundidas e o valor do DTC pré-transfusão e pós-transfusão. O perfil epidemiológico também será traçado com o registro da idade que o paciente foi diagnosticado com a doença, a idade de início de acompanhamento médico, indicação da transfusão (DTC alterado ou AVC instalado), tempo de acompanhamento na unidade ambulatorial, existência de um seguimento regular destes pacientes através do número de consultas ao ano e, por último, o local de acompanhamento ambulatorial dos pacientes (HEMOBA, Complexo HUPES, APAE, Camaçari ou Outras unidades). Outro dado relevante a ser pesquisado será a da existência de transfusão em outra unidade de saúde que não no HEMOBA. Dados laboratoriais como hemograma (Hb, Ht, VCM, lecograma e reticulócitos) pré-transfusão e pós-transfusão, eletroforese de hemoglobina, quando disponíveis nos prontuários.

A análise estatística será realizada com o auxílio do programa de estatística SPSS, versão 17.0 para Windows. Será utilizada estatística descritiva com medidas de frequência e de dispersão (média, mediana, moda, desvio padrão, prevalência, razão de prevalência com respectivos intervalos de confiança).

ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê Nacional de Ética em Pesquisa. Foram utilizados dados dos prontuários médicos e do Livro de Transfusão da Fundação HEMOBA e como tais dados são de única e exclusivamente do paciente pedimos através do termo de Compromisso de Utilização de Dados, a ser preenchido por todos os pesquisadores e colaboradores envolvidos na manipulação de dados, a permissão para usufruir de tais dados para a pesquisa. O estudo respeita os preceitos definidos no Código de Ética para pesquisas envolvendo seres humanos. O termo de consentimento fornecido pela instituição HEMOBA, encontra-se no anexo I deste trabalho. O parecer encontra-se no anexo II deste trabalho. Número do parecer: 234.146.

V. RESULTADOS

Um total de 80 prontuários foi analisado para a obtenção dos dados da pesquisa. Cinquenta e um pacientes foram indicados ao regime de transfusão crônica, por ter um valor de DTC alterado, através da triagem realizada nas instituições. Um total de 13 pacientes foi aloimunizado. Para aqueles pacientes que foram indicados ao regime de hipertransfusão por AVE prévio (29), somente 10 (35%) destes tiveram recorrência do evento (7 não aloimunizados).

Vinte e três (28,75%) pacientes tinham em seus registros a presença de anticorpos irregulares, resultado este obtido através do exame de Coombs indireto. Porém, só foi possível especificar o aloanticorpo antieritrocitário em oito pacientes. Em um paciente ocorreu a presença de dois aloanticorpos (anti-E e anti-S). A distribuição completa encontra-se na tabela 3. Somente um paciente desenvolveu autoanticorpo, juntamente com aloanticorpo.

Houve um predomínio do sexo masculino entre os pacientes analisados, conforme consta na tabela 1. Porém, foi observado um predomínio do sexo feminino entre os pacientes aloimunizados, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,197$). A cor declarada mais prevalente foi a cor negra (62,5%), com predomínio também entre os pacientes aloimunizados (tabela 2), porém sem significância estatística ($p=0.123$).

Tabela 1 Características epidemiológicas da população estudada (N=80).

Variáveis	Frequências e médias
Idade, anos	9,46 ($\pm 3,6$)
Entre 2 anos e 16 anos e 11 meses	
Gênero (%)	
Masculino	58,8 (47)
Feminino	41,2 (33)
Cor declarada (%)	
Negro	62,5
Pardo	33,75
Branco	0
Ignorado	3,75
Procedência (%)	
Capital	37,5
Interior	56,2
Ignorado	6,25
Idade de diagnóstico da doença falciforme (%)	
Teste do pezinho	26,5
Um mês a 24 meses	16,5
Acima de 24 meses	10,00
Ignorado	47,5
Indicação (%)	
DTC alterado	62,5
AVC prévio	37,5
Local de acompanhamento ambulatorial (%)	
HEMOBA	36,4
APAE	16,4
CHUPES	3,6

Dos 42 pacientes com registro no prontuário da idade de diagnóstico da doença falciforme, somente metade (21) foi diagnosticado com o teste do pezinho. O restante obteve um diagnóstico tardio (tabela 1). Dos pacientes aloimunizados, somente 5 (de 12 analisados) e dos pacientes não aloimunizados, somente 16 (dos 30 analisados) obtiveram o diagnóstico precoce (tabela 4). Observa-se que nos pacientes aloimunizados o diagnóstico em meses foi maior e com desvio padrão bastante acentuado.

Um total de 48 (60%) pacientes foi classificado como em acompanhamento ambulatorial e transfusional irregular (tabela 4), através do número de consultas e de transfusões mensais. Os principais motivos destacados foram: diversos internamentos hospitalares, falta de transporte do município de origem para Salvador e a falta de bolsa de concentrado de hemácias com fenótipo compatível ao do paciente, sendo este último o principal motivo registrado nos prontuários.

Tabela 2 Comorbidades associadas e informações das transfusões.

Variáveis	Frequências
Retinopatia (%)	3,75 (3)
Litíase (%)	17,5 (14)
Recorrência AVC (%)	12,5 (10)
Transfusão prévia (%)	50(40)
Transfusão externa (%)	22,5 (18)
Regularidade do tratamento (%)	
Sim	62,5 (50)
Não	37,5 (30)
Volume transfundido (%)	
De 100 a 150 ml	2,9 (4)
De 151 a 200 ml	24,3 (34)
De 201 ml a 250 ml	25 (35)
Acima de 251 ml	5 (7)
Número de transfusões (%)	
Até 10 transfusões	11,4 (16)
De 11 a 20 transfusões	18,6 (26)
De 21 a 30 transfusões	11,4 (16)
De 31 a 40 transfusões	6,4 (9)
Acima de 41 transfusões	9,3 (13)
Pacientes com bolsas fenotipadas(%)	56,25 (45)

Dezessete pacientes evoluíram com reação transfusional imediata (tabela 5), destes, sete são aloimunizados. Tais pacientes, no momento da transfusão, apresentaram prurido intenso por todo o corpo, pico febril e tosse persistente. Em 10 destes, suspeitou-se de reação febril não hemolítica.

Tabela 3 Aloanticorpos identificados nos 23 pacientes aloimunizados.

Aloanticorpo específico	Frequência	Percentual (%)
Anti-E	6	26,1
Anti-M	1	4,35
Anti-S	1	4,35
Anti-C	1	4,35
Não especificado	14	61

Tabela 4 Características clínicas dos grupos não aloimunizados e aloimunizados.

Variáveis	N* (80)	Não aloimunizado (57)	Aloimunizado (23)	Valor de p
Acompanhamento regular	80	39	9	0,193
Cor declarada (Negro/Pardo)	77	37/20	17/6	0,123
Sexo (Masculino/Feminino)	80	37/20	10/13	0,197
Diagnóstico da DF com o teste do pezinho	42	16 (32)	5(12)	0,0325
Idade de diagnóstico da doença falciforme (meses)	42	13,3 (\pm 13,7)	19(\pm 30,3)	0,023
Uso de hidroxiúreia	67	18/46	10/21	0,198
Retinopatia/Litíase	71	1/8	2/6	0,781

Tabela 5 Aspectos transfusionais dos grupos não aloimunizados e aloimunizados.

Variáveis	N* (80)	Não aloimunizado (57)	Aloimunizado (23)	Valor de p
Indicação ao regime de hipertransusão (DTC alterado/ AVC prévio)	80	38/19	13/10	0,035
Transusão externa ao HEMOBA	80	12	6	0,076
Reação transfusional imediata	80	10	7	0,043
Média de volume transfundido (ml)	80	205,3 (\pm 36,0)	214 (\pm 28,7)	0,235
Número de transfusão	80	27,35 (\pm 26,34)	24,35 (\pm 19,2)	0,225
Hemoglobina (g/dl) Pré-transfusional Pós-transfusional	48	7,35 (\pm 1,53) 8,5 (\pm 1,18)	8,26 (1,16) 8,5 (\pm 0,92)	0,254
Reticulocitos (%) Pré-transfusional Pós-transfusional	39	9,8 (\pm 7,11) 7,35 (\pm 5,49)	5,8 (\pm 3,88) 4,9 (\pm 3,35)	0,367
Leucograma total($\times 10^9$ /L) Pré-transfusional Pós-transfusional	40	13,0 (\pm 5.4) 11.8(\pm 4.2)	12.3 (\pm 4.7) 12.2(\pm 4.9)	0,675
Valores de DTC (cm/seg)ACMD/ACME Pré-transfusional Pós-transfusional	42	200,2/200,5 140,2/143,0	198,4/189,2 153,5/131,8	0,349

Em algum momento, 56,25% dos pacientes receberam concentrado de hemácias filtrada e fenotipadas (CHFF), os demais pacientes, em nenhuma de suas transfusões, tiveram sua bolsa fenotipada. Além de CHF E CHFF, o concentrado de hemácia poderia ser: filtrado e pobre em leucócitos (CHPLF), pobre em leucócitos filtrado e fenotipado (CHPLFF). Todos os pacientes aloimunizados, depois da positividade do teste de Combs indireto positivo, eram transfundidos com CHFF.

Dezenove pacientes necessitaram de transfusão de urgência em outra instituição (tabela 5) que não o HEMOBA, ou seja, transfusão externa. Os motivos de internamento foram: crise algica, recorrência de AVE, sequestro esplênico e pré-cirurgia. Não estava registrado se a(s) bolsa(s) tinha o mesmo fenótipo do paciente ou se o concentrado de hemácia era filtrado ou fenotipado. Destes, 6 (32%) foram aloimunizados.

Os dados laboratoriais pré e pós transfusionais foram analisados (tabela 2). Não houve significância estatística, entre os grupos, em nenhum deles.

Em relação ao uso do medicamento hidroxiúreia, 42% dos pacientes fazem o uso concomitante com o regime de hipertransusão, principalmente os pacientes que estão em uso irregular do tratamento pela falta de bolsa de concentrado de hemácias fenotipicamente incompatível.

VI. DISCUSSÃO

A doença falciforme é altamente prevalente em nosso meio. Logo, o empenho em estudos sobre as diversas formas de tratamento e seus efeitos, trás para a população afetada uma melhor qualidade vida. A realização da triagem com o Doppler Transcraniano, onde se identifica valores de velocidade sanguínea anormais nas artérias cerebrais médias direita e esquerda, em todos os pacientes com a DF atendidos no HEMOBA e no CHUPES levou a uma diminuição dos casos de acidente vascular encefálico e na recorrência de AVE prévio. Neste estudo, observa-se uma maior indicação ao regime de hipertransusão por DTC alterado comparando-se a indicação por avc prévio. Em um estudo randomizado, foi demonstrado a eficácia da triagem com DTC, quando comparado com dois grupos de crianças e posterior evento de AVE entre elas. Não houve diferença na indicação ao regime de transfusão crônica entre os pacientes aloimunizados e os não aloimunizados, sendo ambos tendo como principal indicação valores anormais de DTC (10).

Em relação ao gênero, houve uma frequência maior, no geral, do sexo masculino. Porém, nos pacientes aloimunizados, o sexo feminino prevaleceu. Entretanto, não houve significância estatística na comparação. Em estudo retrospectivo, não foi encontrada nenhuma diferença nas taxas de anticorpos entre os sexos na faixa etária pediátrica (12). Um trabalho recente, com um estilo de estudo parecido com este, porém, com pacientes adultos, foi encontrado maior prevalência de aloanticorpos e autoanticorpos em pacientes do sexo feminino, com a explicação de que estas mulheres possuem mais exposição a antígenos, devido à gestação e parto, possivelmente explicando as maiores taxas de aloimunização entre as mulheres com DF (3).

Como afirmado anteriormente, a pesquisa das hemoglobinopatias foi introduzida na Política Nacional de Triagem Neonatal no ano de 2001, logo o pouco diagnostico precoce através do teste do pezinho, pode ser explicado pela inexistência da triagem quando algumas destas crianças nasceram. Porém, uma parcela dos pacientes, menores de 12 anos de idade, já era nascida. Isso pode ser o resultado da não realização do teste do pezinho, explicando o diagnostico tardio. De acordo com a tabela 2, observa-se uma média de idade de diagnostico maior nos pacientes aloimunizados. De acordo com o estudo Cooperativo de Doença Falciforme, crianças que receberam a primeira transfusão mais tardiamente, comparado com aquelas de menor idade, tiveram uma maior taxa de aloimunização (13).

No nosso centro, a fenotipagem eritrocitária abragem todas as bolsas de sangue, para os sistemas ABO, Rh e Kell. Porém, nem todas as transfusões são fenótipos compatíveis, pois a quantidade de bolsas existentes no centro não é suficiente para a demanda. Isso é o resultado do grande problema enfrentadopor todos os centros de hemoterapia do país e, falando com mais propriedade do nosso, é um deficit bastante significativo, mesmo com as constantes campanhas de conscientização realizadas. A conduta para aqueles pacientes aloimunizados é que as transfusões seguintes sejam sempre fenótipo compatível. O HEMOBA, possui como protocolo a indicação de transfusão em outros centros, quando necessário, com fenótipo compatível.

Os pacientes com doença falciforme, principalmente HBSS, enfrentam muitos episódios de crise álgica e muitas vezes socorrem a emergências de grandes hospitais, onde uma das principais medidas é administração de concentrado de hemácias (CH) de urgência. Um total de 18 (22,5%) pacientes (tabela 2) recebeu transfusão de urgência em outros lugares que não no HEMOBA, concomitante ao regime de hipertransusão. O principal motivo registrado foi episódios de crise álgica, mas também, AVE, pré-cirurgia e hemoglobina baixa. No grupo de pacientes aloimunizados, somente 26,1% foram transfundidos externamente ao HEMOBA . Não se tinha nos registros se tais CH eram compatíveis com o fenótipo do paciente e nem se existiu a utilização de filtros. Importante ressaltar a importância de uma ficha com a informação do fenótipo eritrocitário estendido do

paciente e lacunas a serem preenchidas com as informações sobre as transfusões realizadas em outros centros.

Os níveis de hemoglobina continuaram baixos nos dois grupos de pacientes mesmo após o regime de hipertransfusão (tabela 3). Porém, os níveis médios mais baixos foram verificados no grupo dos aloimunizados. Isso pode ser explicado pela possível hemólise de hemácias, devido ao processo de aloimunização, cuja principal consequência é a reação transfusional hemolítica tardia. Para se obter um controle mais rigoroso sobre um possível processo de hemólise, é mandatório a dosagem de hemoglobina antes e depois de cada transfusão, não somente em pedidos de consulta ambulatorial.

Em um estudo sobre os aspectos transfusionais dos pacientes aloimunizados, o risco de aloimunização aumenta com o número de transfusão (17). Tal achado não foi encontrado no nosso estudo. Também, não houve diferença entre os grupos em relação à média de volume de sangue transfundido. Todas as bolsas transfundidas foram filtradas, quando da falta de filtro, os pacientes não eram transfundidos.. Situação essa que ocorre com frequência no nosso centro, levando muitos pacientes ao regime de transfusão irregular. Porém, nem todas as bolsas transfundidas eram fenotipadas.

A hidroxiuréia é um medicamento que promove a elevação dos níveis de hemoglobina fetal (HbF) em pacientes falcêmicos. Em nossos pacientes, o uso da hidroxiuréia está relacionado a transfusão irregular por não encontrar bolsa com fenótipo compatível ao do paciente. Não foi observado a elevação de HbF, pós transfusão, em nenhum dos grupos, mas deve-se levar em consideração que somente 38 pacientes tinham em seu prontuário o registro da eletroforese de hemoglobina. Tal exame faz parte do diagnóstico da doença, assim como de seu acompanhamento. O controle dos valores das HbS, Hb A e HbF norteiam o prognóstico e tratamento dos pacientes afetados. Valores de HbS podem indicar uma transfusão de emergência em pacientes falcêmicos, ainda que naqueles em transfusão crônica.

Em dois estudos foram analisados os principais aloanticorpos presentes nos pacientes aloimunizados, houve um predomínio, 24% (17) e 39,3% (3), respectivamente, dos aloanticorpos anti-E, igualmente demonstrado neste estudo (26,1%). Porém, 61% dos pacientes aloimunizados não tiveram especificado os anticorpos. Os outros anticorpos identificados foram: anti-M, anti-C e anti-S, em iguais proporções.). No nosso centro, a pesquisa de anticorpos é realizada imediatamente antes de cada transfusão e registrada no prontuário. Não foi registrado nenhum caso de reação hemolítica tardia e, em alguns pacientes de ambos os grupos, foi registrado casos de reação transfusional imediata, como reação urticariforme, reação febril não hemolítica e tosse persistente. Todos esses pacientes, nas transfusões seguintes, eram pré-medicados com corticoide e suas bolsas passaram a ter filtro de leucócitos.

A retinopatia e litíase biliar foram as duas comorbidades mais frequentemente encontradas nos prontuários. A retinopatia é a principal alteração oftalmológica encontrada nos pacientes falcêmicos, onde a oftalmoscopia da periferia retiniana é indicada com frequência nestes pacientes. A DF é classificada como uma anemia hemolítica, logo se torna-se fator de risco para o desenvolvimento de litíase biliar. A quase totalidade dos pacientes pesquisados que foi diagnosticado com calculo na vesícula, foi indicado a colecistectomia. Tal procedimento cirúrgico, assim como qualquer outro, demanda de uma estabilização dos níveis de hemoglobina.

Em suma, o regime de hipertransfusão nos pacientes com DF traz uma melhora na qualidade de vida, não só por prevenir AVC, mas por aliviar as frequentes crises algícas, as crises de sequestro esplênico e os sintomas da própria queda de hemoglobina. O que este estudo mostrou é que a transfusão crônica também é acompanhado por riscos aos pacientes e a auto e aloimunização devem ser constantemente procurados e evitados ao máximo.

VII Conclusões

- 1) A incidência dos casos de aloimunização nos pacientes com DF no nosso centro é significativamente alta.
- 2) O perfil laboratorial dos pacientes aloimunizados não teve grandes diferenças comparado ao dos pacientes não aloimunizados. Com exceção, dos níveis de hemoglobina pré e pós transfusional que, no grupo dos aloimunizados foi menor.
- 3) Ocorreu um discreto aumento na incidência de aloimunização nos pacientes do sexo feminino, mas não houve significância estatística.
- 4) Um pequena porcentagem dos pacientes aloimunizados tiveram a identificação dos aloanticorpos. O principal anticorpo identificado foi o Anti -E, condizente com outros estudos.

VIII. SUMMARY

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is the most common monogenic hereditary disease of Brazil, occurring predominantly among African Americans and is a major public health problem in Bahia. Patients with abnormal transcranial Doppler vasculas or cerebrovascular accident (CVA) are indicated prior to the regime of chronic transfusion. In addition to lowering the risk of stroke or recurrence of this, the hypertransfusion can trigger or alo autoiminização. **Objectives:** The aim of this study is the evaluation of erythrocyte alloimmunization and autoimmunization in children of sickle cell disease undergoing regime hypertransfusion amended by DTC or stroke in the outpatient transfusion Reference Center for Hematology Bahia (HEMOBA Foundation). **Methods:** The study included 80 patients (77 with hemoglobin SS and three with hemoglobin SC disease), which are under the hypertransfusion in HEMOBA Foundation. A retrospective analysis was taken from the records of patients who were registered in the book of transfusion in the past two years. The epidemiological, clinical and laboratory profile was researched. External to HEMOBA transfusions, regular treatment, recurrence of stroke, number of transfusions and mean transfused volume. The most prevalent is the alloantibodies anti-E, a result found in other articles. Only one autoantibody was identified among patients, but not specified. At the age of diagnosis of sickle cell disease was no statistically significant difference between groups. **Discussion:** A total of 23 patients were aloimunizado and only one patient was autoimunizado. The most prevalent is the alloantibodies anti-E, a result observed in other studies. At the age of diagnosis of sickle cell disease was no statistically significant difference between groups. The relationship between the number of transfusions and the occurrence of alloimmunization did not reach statistical significance. The main comorbidities found, retinopathy and kidney stones, had no difference in incidence between the two groups. **Conclusion:** The incidence of cases of alloimmunization in SCD patients at our center is significantly high. A higher incidence in cases of alloimmunization in female patients, but no statistical significance was found. The profile pre and post transfusion hemoglobin in alloimmunized patients was lower than in group, no statistically significant alloimmunized patients.

Key words: 1. Sickle Cell Anemia. 2. Stroke. 3. Alloantibodies.

Referências Bibliográficas

1. Detterich J, Alexy T, Rabai M, Wenby R, Dongelyan A, Coates T, et al. Low-shear red blood cell oxygen transport effectiveness is adversely affected by transfusion and further worsened by deoxygenation in sickle cell disease patients on chronic transfusion therapy. *Transfusion* [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Oct 30];53(2):297–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882132>
2. Loureiro MM, Rozenfeld S. [Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil]. *Rev. Saude Publica* [Internet]. 2005 Dec;39(6):943–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17063253>
3. Maria A, Zanette D, Gonc MDS, Bahia S, Vasconcelos L, Nogueira A, et al. SICKLE CELL ANEMIA : DELAYED DIAGNOSIS IN BAHIA , BRAZIL - ... the results of neonatal screening have shown that in Bahia , 1 in 650 children are born each year with SCD , a higher prevalence than any. *Ethn. Dis.* [Internet]. 2011;55(71). Available from: <http://www.ishib.org/ED/journal/21-2/ethn-21-02-243.pdf>
4. Backes CE, Santos-silva MC. Triagem neonatal como um problema de saúde pública. 2005;27(1):43–7.
5. Adorno EV, Zanette Â, Lyra I, Seixas MO, Reis MG, Gonçalves MS. Clinical and molecular characteristics of sickle cell anemia in the northeast of Brazil. *Genet. Mol. Biol.* [Internet]. 2008;625:621–5. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/gmb/v31n3/a03v31n3.pdf>
6. Roberto P, Martins J. Morbidity-mortality in sickle cell disease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet]. 2010;32(55 34). Available from: http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n5/en_aop99010.pdf
7. Angulo IL. Acidente vascular cerebral e outras complicações do Sistema Nervoso Central nas doenças falciformes Stroke and other vascular complications of the Central Nervous System in sickle cell disease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29(3):262–7.
8. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br. J. Haematol.* [Internet]. 2013 May [cited 2013 Oct 28];161(4):484–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23496688>
9. Henrietta Enniful-Eghan. Ultrasonography and Prophylactic Transfusion Program Is Effective in Preventing Overt Stroke in Children with Sickle Cell Disease. 2011;157(3):479–84.
10. Robert Adms, M. D. et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. 1992;
11. Hema- P, City K, Oli- N, Driscoll C, Wang W, Hurlett A. PREVENTION OF A FIRST STROKE BY TRANSFUSIONS IN CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA AND ABNORMAL RESULTS ON TRANSCRANIAL DOPPLER. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 1998;329:5–11. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199807023390102>

12. Aygun B, Wruck LM, Schultz WH, Mueller BU, Brown C, Luchtman-jones L, et al. Letters Chronic transfusion practices for prevention of primary stroke in children with sickle cell anemia and abnormal TCD velocities. :428–30.
13. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* [Internet]. 1990 Oct 1;76(7):1431–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207318>
14. Bennardello F, Fidone C, Spadola V, Cabibbo S, Travali S, Garozzo G, et al. The prevention of adverse reactions to transfusions in patients with haemoglobinopathies: a proposed algorithm. *Blood Transfus.* [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Nov 1];11(3):377–84. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3729128&tool=pmcentrez&render type=abstract>
15. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood* [Internet]. 2012 Jul 19 [cited 2013 Oct 22];120(3):528–37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3401213&tool=pmcentrez&render type=abstract>
16. Noizat-Pirenne F. Relevance of blood groups in transfusion of sickle cell disease patients. *C. R. Biol.* [Internet]. Academie des sciences; 2013 Mar [cited 2013 Oct 30];336(3):152–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643398>
17. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med.* 1990; 322(23):1617–1621.

Anexo I Termo de Consentimento



Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia – HEMOBA

Salvador, 15 de janeiro de 2013

Termo de Consentimento

O Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia, representado pelo Diretor Geral do Serviço Dr. Roberto Soares Schlindwein, está ciente dos termos do trabalho e concorda com a realização da pesquisa intitulada: " Aloimunização e autoimunização em pacientes com anemia falciforme no Estado da Bahia ", desenvolvido por Gisele Gardin Gomes e pelo professor e orientador Marco Aurélio Salvino de Araújo que faz parte do trabalho de conclusão de curso (monografia) da graduação de Medicina - FMB - UFBA tendo como Diretora da instituição a Profa. Lorene Louise Silva Pinto.


Dr. Roberto Soares Schlindwein

Marinho Marques
Diretor Geral em Exercício
Fundação HEMOBA

Anexo II Parecer do CEP



FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA DA UFBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aloimunização e autoimunização em pacientes com anemia falciforme no estado da Bahia.

Pesquisador: Marco Aurelio Salvino de Araujo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09860613.2.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 234.146

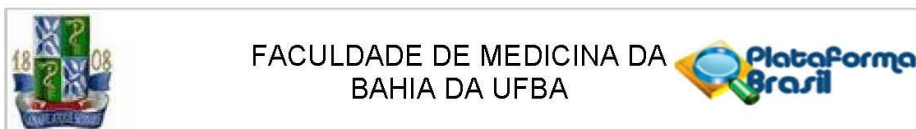
Data da Relatoria: 01/04/2013

Apresentação do Projeto:

A anemia falciforme é uma doença hereditária comum do Brasil ocorrendo predominantemente entre afrodescendentes. O estado da Bahia por ter o maior número de afrodescendentes é o mais afetado por esta enfermidade, onde anualmente são registrados 600 novos casos por ano. Na capital baiana, existem hoje pouco mais de 270 mil portadores da mutação causadora da doença. Com a implementação da Política Nacional de Triagem Neonatal verificou-se que a cada 650 crianças nascidas vivas, uma tem a hemoglobinopatia, principalmente SS. A anemia falciforme (HbSS) é uma doença inflamatória crônica permeada de episódios agudos, levando a elevada morbidade e mortalidade. Um dos eventos mais graves que elevam as taxas de morbimortalidade desses pacientes é o acidente vascular cerebral (AVC) com incidência de 5% a 10% até os 17 anos de idade.

Para o diagnóstico precoce da vasculopatia cerebral tem-se lançado mão da Ultrassonografia transcraniana com doppler (DTC). Uma vez diagnosticado a vasculopatia cerebral, o tratamento se faz basicamente com a transfusão de eritrócitos contendo hemoglobinas normais. A transfusão é um evento que acarreta tanto benefícios quanto riscos. O ônus das transfusões é o grande risco de desenvolver aloimunização e/ou autoimunização contra os antígenos eritrocitários dos doadores, particularmente nos pacientes falcêmicos a aloimunização tende a ocorrer numa taxa de 6 a 36%. A consequência mais grave da aloimunização em pacientes falcêmicos é a apresentação de reações

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



transfusionais hemolíticas imediatas ou tardias. Até o ano de 2004 as transfusões só eram fenotipadas para o sistema ABO. Após este ano, a política da nova transfusão para pacientes com doença falciforme introduziu antes da primeira transfusão a fenotipagem para os grupos Rh (C,c,E,e) e Kell. Não se conhece o impacto desta nova política na morbi-mortalidade na Bahia.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar frequência da aloimunização e da autoimunização eritrocitária em crianças portadoras da doença falciforme submetidos a regime de hipertransfusão por Ultrassonografia transcraniana com doppler alterado ou acidente vascular cerebral, no ambulatório de transfusão da Fundação HEMOBA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

A pesquisa irá preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados. As informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão. As informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa. Serão respeitadas todas as normas da Resolução 196/96 e suas complementares na execução deste projeto.

BENEFÍCIOS:

Abordar no estudo a importância da adição da fenotipagem para diversos outros antígenos eritrocitários, a fim de comprovar que casos de alo e autoimunização poderiam ser evitados com a prática da fenotipagem pré-transfusional. O projeto trará a instituição HEMOBA o resultado da incidência e dos possíveis motivos dos casos de aloimunização e autoimunização nos pacientes que lá fazem terapia de hipertransfusão. Esse será o retorno desta pesquisa de forma direta à instituição e de forma indireta aos pacientes, pois o HEMOBA poderá então introduzir no protocolo de suas transfusões a fenotipagem de outros antígenos eritrocitários.

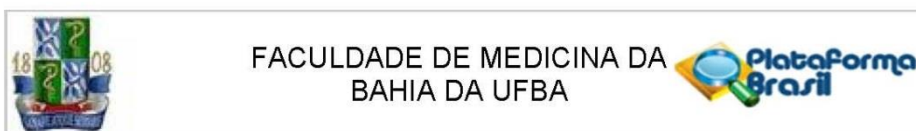
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo retrospectivo dos casos de aloimunização e/ou autoimunização registrados nos prontuários dos pacientes com idade entre 0 e 18 anos portadores da anemia falciforme em regime de transfusão crônica e que tenham um histórico de Doppler transcraniano (DTC) alterado ou Acidente vascular cerebral (AVC) instalado. Todos os registros estão no livro de transfusão da Fundação HEMOBA com os dados da data de início da transfusão, o número de transfusões e a fenotipagem eritrocitária dos pacientes e os dados epidemiológicos do paciente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: Dispensado. Considerando o risco mínimo, ao participante da pesquisa, a manutenção da confidencialidade e dificuldade de encontrar os participantes da pesquisa a maioria absoluta de

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



muitos anos atrás.

Anuência da instituição: sim.

Termo de Sigilo: Sim.

Recomendações:

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

-Relatórios parciais anuais e final devem ser apresentados ao CEP e até o término do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SALVADOR, 02 de Abril de 2013

Assinador por:

Liliane Elze Falcão Lins Kusterer
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br