

Pesquisa de crioaglutininas em pacientes idosos da cidade de Patos, Paraíba

Research of crioagglutinins in old patients of the city of Patos, Paraíba

Maria Isabela Ferreira de Araújo¹
Maria Aparecida Mariz de Lima²
Marcos Mateus Leandro de Assis³
Maria Margareth Câmara de Almeida⁴

Resumo

Objetivo: Detectar a presença de crioaglutininas em amostras sanguíneas de pacientes com idade superior a 60 anos de idade, sem diagnóstico prévio para Anemia Hemolítica Autoimune (AHA). **Métodos:** As amostras coletadas de sangue venoso foram submetidas à técnica de microdiluição, usaram-se dez tubos de ensaios. O primeiro continha 200 µL de hemácias tipo "O" e 200 µL do soro do paciente a ser pesquisado, e a partir do segundo tubo estavam presentes 200 µL de eritrócitos "O", 200 µL do soro do paciente e 200 µL de solução fisiológica, necessários para ocorrer a diluição seriada, retirando-se 200 µL do homogeneizado para o tubo posterior a fim de se obter uma diluição de até 1024 µL/mL. **Resultados:** Os vinte pacientes com idades superiores a 60 anos não apresentaram reatividade para o teste laboratorial efetuado, contudo 25% relataram sentir frio em excesso quando expostos a baixas temperaturas, e 20% apresentam extremidades cianóticas nessas situações. **Conclusão:** AHA em idosos é considerada uma patologia rara, contudo, os sinais clínicos mostram-se como um alerta para o diagnóstico, sendo necessários nesses casos testes mais sensíveis e específicos, a fim de se avaliarem com precisão os autoanticorpos que possuem afinidade pelos eritrócitos.

Palavras-chave

Anemia; Anticorpos; Eritrócitos

INTRODUÇÃO

A defesa do organismo é ativada mediante a presença de agentes infecciosos, contudo, em algumas situações ocorre uma falha nesse sistema, desencadeando uma resposta imunológica anormal.⁽¹⁾ Segundo Ressurreição et al.,⁽²⁾ o surgimento das doenças autoimunes (DAI) é devido a uma perda persistente dos mecanismos de controle responsáveis por manter a tolerância aos antígenos próprios. Esses mecanismos autoimunológicos são multifatoriais e suas ativações podem estar relacionadas com alterações genéticas, físicas e químicas dentre outras.⁽³⁾

Determinados tipos de autoanticorpos possuem atração por antígenos localizados em células sanguíneas como as hemácias, e essa relação promove efeitos fisiológicos deletérios, como a constante lise dos eritrócitos e consequentemente o surgimento de complicações hematológicas graves. Fatores ambientais externos favorecem o apareci-

mento do quadro clínico, como, por exemplo, alterações na temperatura corporal.⁽⁴⁾

Patogenicidade desenvolvida é relatada como anemia hemolítica autoimune (AHA) e está relacionada com anticorpos diversos, cada qual atuando em situações térmicas distintas. Nesse contexto destacam-se os anticorpos frios da classe IgM, que influenciam na aglutinação e hemólise de hemácias expostas às baixas temperaturas, classificando-os como crioaglutininas.⁽⁵⁾

Segundo Kottayam et al.,⁽⁶⁾ a AHA acomete todos os grupos raciais e todas as faixas etárias, no entanto, pacientes com idade superior a 48 anos são mais susceptíveis ao aparecimento da patologia.

A ação das crioaglutininas pode ser mediada por processos infecciosos, uso de medicamentos e vinculadas a processos anêmicos.⁽⁷⁾ Infecções por *Mycoplasma pneumoniae* facilitam o desenvolvimento da anormalidade, uma vez que, durante o quadro clínico, o organismo eleva a produ-

¹Mestranda. Universidade Federal da Paraíba (UFPB) - João Pessoa-PB, Brasil.

²Bacharel em Biomedicina. Faculdades Integradas de Patos (FIP) - Patos - PB, Brasil.

³Graduando em Biomedicina. Faculdades Integradas de Patos (FIP) - Patos - PB, Brasil.

⁴Mestre. Professora - Faculdades Integradas de Patos (FIP) - Patos - PB, Brasil.

Instituição: Faculdades Integradas de Patos (FIP) - Patos - PB, Brasil.

Recebido em 04/04/2018

Artigo aprovado em 05/11/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800692

ção de anticorpos que conseguem reconhecer antígenos celulares próprios.⁽⁸⁾

O diagnóstico é realizado por meio da técnica de Coombs, na qual são observados anticorpos IgM ligados aos antígenos eritrocitários.⁽⁹⁾ O soro de Coombs permite a identificação específica, no entanto, testes mais específicos são realizados, como a citometria de fluxo, a fim de se obter maior precisão e confiabilidade no diagnóstico laboratorial.^(10,11)

Em associação a esses procedimentos faz-se uso do método manual direto de brometo de hexodimetria (Polybrene), que demonstra resultados satisfatórios quando realizado em baixas temperaturas.⁽¹²⁾

Dessa forma, esse trabalho objetivou avaliar a presença de crioaglutininas em amostras sanguíneas de pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas na cidade de Patos-PB, sendo esses indivíduos com idade superior a 60 anos, sem diagnóstico prévio para AHAI.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se este estudo de uma pesquisa experimental qualitativa com análise de anticorpos frios (crioaglutininas) em pacientes idosos atendidos em um laboratório de análises clínicas, localizado na cidade de Patos, estado da Paraíba. A população foi formada por vinte idosos com idade superior a 60 anos, atendidos no referido laboratório.

A amostragem foi constituída pelos voluntários que se dispuseram a participar da pesquisa. Foram incluídos no estudo idosos com características clínicas de acrocianose e sem sintomas prévios para AHAI, e excluídos aqueles que apresentaram outras patologias que corroborassem para resultados falsos positivos, tais como mononucleose infecciosa.

Os pacientes foram submetidos a uma triagem por meio de questionário contendo seis perguntas relacionadas com a sintomatologia da AHAI, e os resultados adquiridos foram analisados estatisticamente pelo teste qui-quadrado, com níveis de significância de $p = 0,05$. O *software* utilizado para essa análise estatística foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 20.0 para Windows.

Após coletadas, as amostras foram levadas ao Laboratório Escola Biolab, na cidade de Patos-PB para as devidas análises. Foram devidamente registradas e submetidas ao teste de aglutinação para pesquisa de crioaglutininas. A técnica seguiu a metodologia proposta por Rodrigues et al.,⁽¹³⁾ utilizando-se para o teste dez tubos de ensaios, onde, a partir do segundo tubo, foram adicionados 200 μ L de solução fisiológica para realizar diluição seriada e posteriormente titulação dos resultados. No primeiro tubo foram colocados 200 μ L de hemácias tipo "O" e 200 μ L do soro do paciente a ser pesquisado; no

segundo tubo, além dos 200 μ L de solução fisiológica foram acrescentados 200 μ L de hemácias "O" e 200 μ L do soro do paciente. Foram retirados 200 μ L do homogeneizado do 2º tubo e colocado no 3º tubo e esse procedimento segue até o último, com diluições que variaram de 2 μ L/mL até 1.024 μ L/mL. Os tubos foram levados à geladeira para conservação em temperatura de aproximadamente 4°C durante 24 horas.

A interpretação dos resultados seguiu os padrões propostos por Alves et al.,⁽¹⁴⁾ que afirmam que a positividade para a presença de crioaglutininas é visualizada nos tubos que apresentaram coágulos resistentes mesmo após retirados das condições condicionantes e submetidos a agitação constante, demonstrando, portanto, que a presença de autoanticorpos é suficiente para prolongar a aglutinação das hemácias.

Ética

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas de Patos (FIP) (1.915.977). Todos os participantes selecionados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Os resultados do teste laboratorial para pesquisa de crioaglutininas obtidos pela técnica manual e os dados estatísticos provenientes de questionários aplicados aos indivíduos submetidos foram adequadamente tabelados. O estudo contou com vinte participantes, sendo 75% mulheres (Tabela 1), todos com idade superior a 60 anos. Foi perguntado aos participantes sobre a manifestação de frio, mesmo quando expostos a temperaturas elevadas, 95% negaram o incômodo. Já para a sensação de frio em baixas temperaturas, 25% admitiram sentir frio em excesso (Tabela 2). Em relação à presença de extremidades cianóticas a tais temperaturas, 20% dos entrevistados afirmaram visualizar essa anormalidade. Similaridade observada quanto à clínica de processos anêmicos em tais pacientes, onde apenas 20% apresentavam histórico de anemia (Tabela 3).

Em suma, 25% dos entrevistados relataram dificuldade para respirar (Tabela 4), contudo 100% da amostra não obteve reatividade para o teste laboratorial efetuado (Tabela 5).

Tabela 1 - Participantes submetidos à pesquisa (Relação entre homens e mulheres) (n=20)

Variável	n	%
Homens	5	25
Mulheres	15	75
Total	20	100,0

Tabela 2 - Valores para a sensação de frio

Variável	n	%
Sente frio estando em altas temp.		
Sim	1	5
Não	19	95
Resposta a temp. baixa		
Frio em excesso	5	25
Total	20	100,0

Tabela 3 - Valores para a presença de extremidades cianóticas e processo anêmico

Variável	n	%
Extremidade cianótica		
Sim	4	20
Não	16	80
Anemia		
Sim	4	20
Não	16	80
Total	20	100,0

Tabela 4 - Valores para histórico de processo infeccioso por *Mycoplasma pneumoniae* e dificuldade para respirar

Variável	n	%
Histórico de processo infeccioso		
Sim	2	10
Não	18	90
Dificuldade para respirar		
Sim	5	25
Não	15	75
Total	20	100,0

Tabela 5 - Valores para o teste laboratorial de crioaglutininas

Variável	n	%
Reagente	0	0
Não reagente	20	100
Total	20	100,0

DISCUSSÃO

AAHAI é mediada por autoanticorpos IgM, que agem contra antígenos na forma de polissacarídeos localizados na superfície das hemácias; devido à indução desse evento, essas moléculas imunológicas são denominadas crioaglutininas ou anticorpos "frios".⁽¹⁵⁾ Fatores como mudanças na temperatura que variam de 4°C a 18°C, respostas a doenças infecciosas ou doenças linfoproliferativas podem influenciar no aparecimento dessa alteração imune.⁽¹⁶⁾

As infecções decorrentes de pneumonia por germe atípico como *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*)

induzem o organismo a produzir anticorpos direcionados à destruição do patógeno, contudo esses podem se direcionar para os eritrócitos e causar aglutinação dos mesmos.^(17,18) Entretanto, durante a entrevista realizada com os pacientes submetidos à pesquisa não houve relatos de infecções causadas por *M. pneumoniae*, auxiliando desse modo na veracidade dos resultados encontrados.

Assim como a AHAI, infecções por *M. pneumoniae* provocam problemas respiratórios decorrentes de defeitos no trato respiratório superior, afetando principalmente crianças e idosos.^(19,20) Em contrapartida, 75% dos indivíduos relataram não possuir este desconforto proveniente das patologias, auxiliando dessa forma nas análises clínicas e laboratoriais.

No entanto, critérios são usados para eliminar possíveis suspeitas relacionadas à relação entre essas duas patologias, um deles está intimamente ligado ao fato que a sintomatologia desencadeada por crioaglutininas se manifesta após uma ou duas semanas da infecção por *M. pneumoniae*,⁽²¹⁾ no entanto os indivíduos avaliados apresentaram clínica estável, sem complicações que pudessem remeter a sintomas inerentes à presença de autoanticorpos frios.

Segundo Shi et al.,⁽²²⁾ a forma idiopática ou primária é a principal causa para o aparecimento dessa característica imunológica, afetando particularmente indivíduos na sexta ou sétima década de vida,⁽²³⁾ razão essa que gerou o suporte para o andamento deste trabalho, visto que os pacientes apresentavam idade igual ou superior a 60 anos.

Temperaturas inferiores a 36°C são capazes de provocar mudanças fisiológicas no organismo, e as situações variam desde tremores, caso ocorra uma mudança para aproximadamente 35°C, até coma e parada respiratória caso esses valores fiquem em torno de 27° e 20°C respectivamente.⁽²⁴⁾ No entanto, os pacientes não relataram sintomas inerentes ao frio que remetesse a quadros graves, 5% dos indivíduos declararam sentir desconfortos térmicos mesmo estando em temperaturas elevadas, contudo essa manifestação pode estar relacionada a fatores não associados a AHAI.⁽²⁵⁾

A sintomatologia é desencadeada devido à aglutinação eritrocitária ou pela presença do processo anêmico favorecido pela hemólise, induzindo, portanto, estágios distintos da patogenia, como a anemia hemolítica crônica e aguda, sendo essa última responsável por estabelecer hemoglobinúria, acrocianose nas extremidades corpóreas dentre outras.⁽²⁶⁾ Apenas 20% dos entrevistados informaram apresentar essa característica, que pode estar relacionada com insuficiência cardíaca, choque, doenças da circulação sanguínea e o frio em excesso, razão esta fundamental para haver uma investigação mais precisa sobre as causas que estão contribuindo para esse evento.^(27,28)

Segundo Poma,⁽²⁹⁾ a AHAI pode estar associada com o lúpus eritematoso sistêmico entre 5%-10 % nos indivíduos, razão pela qual ocorre a dificuldade na terapêutica, pois as sintomatologias clínicas podem estar mascaradas; essa analogia foi eliminada durante essa pesquisa, uma vez que um paciente com lúpus apresentou resultado não reagente para a presença de crioaglutininas.

Na anemia hemolítica primária, a hemólise é o único achado laboratorial e não está correlacionada com outra patologia que explique esse processo clínico, mostrando, portanto, que a efetividade do teste sobrepõe a presença de outras disfunções não relatadas pelos pacientes.

Devido às características apresentadas dessa patologia torna-se necessário o uso de testes laboratoriais apropriados, que contenham maior especificidade.⁽³¹⁾ O teste de Coombs e a citometria de fluxo são os preferíveis nas análises, devido às suas aplicabilidades e precisão, entretanto, técnicas laboratoriais mais acessíveis estão sendo exploradas a fim de se obter maior confiabilidade e precisão.^(32,33)

O Polybrene surge como uma nova alternativa na busca por acessibilidade e exatidão laboratorial, estudos confirmam que o mesmo possui maior sensibilidade, rapidez e baixo custo quando comparado com testes convencionais,⁽³⁴⁾ razão pela qual foi utilizado nesta pesquisa, uma vez que o diagnóstico laboratorial muitas vezes é inacessível para alguns indivíduos.

Esse método emite os resultados por meio de titulação e reflete a amplitude em que os autoanticorpos encontram-se ligados à membrana das hemácias quando submetidos a baixas temperaturas,⁽³⁵⁾ constatando assim que o estabelecimento de condições apropriadas e a precisão nas análises são suficientes para se adquirirem resultados seguros, como visto na estratégia usada nesse estudo.

CONCLUSÃO

Diante desses resultados, torna-se evidente que a presença de AHAI em idosos ainda é considerada uma patologia rara e pode ser desencadeada por fatores externos como a infecção por Mp, no entanto, a exposição a temperaturas baixas é considerada o principal fator de risco para o aparecimento da sintomatologia. Embora as amostras verificadas nessa pesquisa apresentem-se como não reagentes para autoanticorpos IgM, é de extrema importância a realização de testes mais específicos a fim de se detectarem as possíveis causas que estejam proporcionando tais sintomas.

Agradecimentos

Os autores agradecem às Faculdades Integradas de Patos pelo apoio estrutural e financeiro para a implementação deste trabalho.

Abstract

Objective: To detect the presence of cryoagglutinins in blood samples of patients over 60 years old, without previous diagnosis of Autoimmune Hemolytic Anemia (AHA). **Methods:** The collected venous blood samples were submitted to a microdilution technique, 10 test tubes were used, in which the first one contained 200 μ L of O-type red erythrocytes and 200 μ L of the serum of the patient to be investigated, from the 200 μ L of "O" red blood cells, 200 μ L of the patient's serum and 200 μ L of physiological solution were present in the second tube, necessary for serial dilution, by withdrawing 200 μ L of the homogenate into the posterior tube in order to obtain a dilution of up to 1024 μ L/mL. **Results:** Twenty patients older than 60 years of age did not present reactivity to the laboratory test, however, 25% reported feeling excessive cold when exposed to low temperatures, and 20% presented cyanotic extremities in these situations. **Conclusion:** AHAI in the elderly is therefore considered to be a rare pathogenesis, however, clinical signs appear as a diagnostic alert, requiring more sensitive and specific tests in order to accurately assess autoantibody which have affinity for erythrocytes.

Keywords

Anemia; Antibody; Erythrocytes

REFERÊNCIAS

- Pitanga TN, Vilas-Boas W, Cerqueira BAV, Seixas MO, Barbosa CG, Adorno EV, Goncalves MS. Cytokine profiles in sickle cell anemia: pathways to be unraveled. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, v. 4, p. 6-12, 2013. Acessível em: <http://www.scirp.org/journal/abb/>
- Ressurreição J, Bali M, Matos C. Auto-Immune Pancreatitis: The Diagnostic Role of Imaging Studies. *Acta Med Port*. 2015;28(5):667-70. [Article in Portuguese]
- Bezerra AKMM, Esteves FAM. Influência da classificação sanguínea realizada em lâmina sobre a administração profilática de imunoglobulina anti-D em pacientes obstétricas. *Rev. Ciênc. Méd. Biol*. 2010;9(3):189-93.
- Lorenzi TF. Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica. Editora Guanabara Koogan S.A. 2006;4.
- Souza RA, Souza HF, Rangel LV, Nogueira LV, Santiago MB. Observação de anemia hemolítica auto-imune em artrite reumatoide. *Rev. bras. hematol. Hemoter*. 2003;25(4):247-249.
- Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Unusual haematologic manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(1-2):80-2.
- Bencomo HAA, Alfonso VME, Correa PI, Macias AC, Avila COM, Hernández PC. Concentración de autoanticuerpos IgG en hemáties y respuesta al tratamiento en la anemia hemolítica autoinmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2013;29(2): 173-82.
- Arango M, Arenas M, Martínez O. Neumonía por Mycoplasma pneumoniae complicada con anemia hemolítica por aglutininas frías. *Acta Médica Colombiana*. 2013;38(2):91-94.
- Packman CH. The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(5):317-324.
- Rafiq A, Tariq H, Abbas N, Shenoy R. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2015;16:109-14.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre AC, et al; HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39.
- Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun*. 2014;48-49:10-3.
- Rodrigues R. Anemia hemolítica autoimune. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Curso de Especialização em Hematologia Laboratorial.

14. Alves ACL, Nascimento A, Ferreira ECPM. Anemia Hemolítica Autoimune. UNILUS Ensino e Pesquisa. 2016;13(30):195.
15. Hernández AAB, Valdés MEA, Cabrera OMA. Relación entre hemólisis con la presencia y cuantificación de inmunoglobulinas en hemáties, en la anemia hemolítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010;26(4):315-27. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000400007&lng=es.
16. Ulvestad JS. Goals of the ARISE space VLBI mission1. New Astronomy Reviews. 1999;43(8-10):531-534.
17. Principi N, Esposito S. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae: its role in respiratory infection. J Antimicrob Chemother. 2013; 68(3):506-11.
18. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. J Infect Chemother. 2010 Apr;16(2):78-86.
19. Luz KG, Mendonça RM, Félix RH, Feitosa TA, Freire TC. Leukemoid reaction and severe hemolytic anemia due to Mycoplasma pneumoniae. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(1):83-85.
20. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - full version. Clin Microbiol Infect. 2011;17 Suppl 6:E1-59.
21. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2012 ;11(10):754-65.
22. Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC, Panicker S. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. Blood. 2014; 123(26):4015-22.
23. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher. 2010;25(3):83-177.
24. Firpo MAF, Sansigolo CA, Assis SV. Climatologia e variabilidade sazonal do número de ondas de calor e de frio no Rio Grande do Sul associadas ao ENOS. Revista Brasileira de Meteorologia. 2012;27(1): 95-106.
25. Baek SW, Lee MW, Ryu HW, Lee KS, Song IC, Lee HJ, et al. Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases. Korean J Hematol. 2011; 46:111-7.
26. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica. 2014;99(10):1547-54.
27. Cavalcante AM, Nakatani AY, Bachion MM, Garcia TR, Nunes DP, Nunes PS. The analysis of activities not performed by the nursing team regarding the diagnosis of ineffective breathing pattern in the elderly. Rev Esc Enferm USP. 2012 Jun;46(3):604-11. [Article in Portuguese].
28. Uwaezuoke SN, Okafor HU, Ocheni S, Okafor OC, Uwaezuoke SN. Autoimmune haemolytic anaemia and fever of undetermined origin as presenting manifestations of Hodgkin disease: a case report. Journal College of Medicine. 2010;15:2.
29. Poma JPR. Anemia hemolítica autoimune, associada a lupus eritematoso sistêmico. Revista médica carrionica. 2016;3(3): 28-33.
30. Castilho RC, Lima MO, Cruz MFR, Marquez ES, Calderón C. Hemolytic Anemia Imunne-mediated in dogs. Scientific Electronic Archives. 2016;9(5):72-84.
31. Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. Blood Cells Mol Dis. 2014;52(4):152-60.
32. Winstanley DP, Konugres A, Coombs RR. Studies on human anti-A sera with special reference to so-called immune anti-A. I. The A antigen and the specificity of the haemolysin in anti-A sera. Br J Haematol. 1957;3(4):341-7.
33. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. ASH Education Program Book. 2015;2015(1):385-91.
34. Boldrin NF. Qualidade Analítica dos testes laboratoriais atualmente propostos para o diagnóstico e acompanhamento de anemia hemolítica autoimune. Qualificação e Expansão da Educação Superior. No Prelo. 2012. 10º Mostra Acadêmica UNIMEP – Tema: Qualificação e Expansão da Educação Superior no Contexto do Plano Nacional de Educação. 10º Congresso de Pós-Graduação. 2012.
35. Ding QL, Chen BL, Qiu F. Blood Transfusion Selection in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia Producing Class Antibodies. Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 2017;25(4):1208-1211. [Article in Chinese]

Correspondência

Maria Isabela Ferreira de Araujo

Faculdades Integradas de Patos (FIP)
Rua Horácio Nóbrega S/N - Bairro: Belo Horizonte
58704-000 – Patos-PB, Brasil