UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

WALLYD KALLUF KOURY

**Investigação da prevalência de anticorpos irregulares em doadores de sangue do
Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda.**

Ribeirão Preto

2018

WALLYD KALLUF KOURY

Versão Original

**Investigação da prevalência de anticorpos irregulares em doadores de sangue do
Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia
e Biotecnologia.

Área de Concentração: Hemoterapia e Medicina
Transfusional.

Orientadora: Profa. Dra. Fabíola Traina

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Koury, Wallyd Kalluf

Investigação da prevalência de anticorpos irregulares em doadores de sangue do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda. - Ribeirão Preto, 2018.

51 f.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia. Área de concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional.

Orientadora: Traina, Fabíola

1. Doador de sangue 2. Anticorpos irregulares 3. anti-Di^a

APOIO E SUPORTE FINANCEIRO

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro das seguintes entidades e instituições:

- Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP) e Ministério da Saúde (Conv. 798370/2013).

Nome: KOURY, Wallyd Kalluf

Título: Investigação da Prevalência de Anticorpos Irregulares em doadores de sangue do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia, Área de Concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Dedico este trabalho aos meus colegas do Mestrado Profissional, pela união, paciência e amor. Cada momento de comunhão me permitiu um importante crescimento intelectual e espiritual. Sem vocês nada seria possível!

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Jorge Paulo Koury e Adelia Kalluf Koury, pelo incentivo e extremo orgulho que me fizeram chegar até esta conquista.

Agradeço imensamente à minha irmã Fádua Kalluf Koury por jamais ter duvidado de meu futuro e pelo apoio incondicional em cada etapa da minha vida.

À minha amada esposa Dra. Mariana Riechi Amatnecks, externo intensamente meus agradecimentos, o respeito e a cumplicidade, ingredientes constantes de nosso relacionamento, tornaram possível a tomada de importantes decisões que me permitiam dar este grande passo.

Aos meus queridos sogros, Norberto Reis Amatnecks e Jamile Riechi Amatnecks, pela estimada amizade e confiança.

Ao meu grande amigo Prof. Msc. André Bittencourt Lorusso, pela sua humildade e disposição para me auxiliar nos principais momentos de dúvida, compartilhando sem reservas seus conhecimentos.

Ao Dr. Paulo Tadeu de Almeida, que em nome do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda. me permitiu executar a pesquisa aqui concluída, assim como pela permissão de me ausentar mensalmente para concluir os créditos do programa.

Às minhas famílias Kalluf, Koury, Riechi e Amatnecks pela importante participação em toda a minha história.

À Doutora Fabíola Traina, por ter me guiado brilhantemente até a conclusão deste trabalho.

Aos membros da banca avaliadora, pela disponibilidade e pela colaboração em prol da pesquisa brasileira.

Finalmente, a todos aqueles que tiveram uma participação na minha vida, antes e durante os anos de mestrado, que em diversos momentos foram meu apoio e meu porto seguro.

Muito Obrigado!

Epígrafe

“Que mundo engraçado
Com todos a afirmar
O conhecimento é só deles
Nada mais a acrescentar [...]”
(KOURY, 2016)

RESUMO

KOURY, W. K. **Investigação da prevalência de anticorpos irregulares em doadores de sangue do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda.** 2018, 51f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Anticorpos antieritrocitários são produzidos contra um ou mais epítomos presentes na superfície dos glóbulos vermelhos. A pesquisa de anticorpos irregulares consiste em expor os anticorpos circulantes do indivíduo a antígenos conhecidos in vitro. Nos casos dos doadores de sangue, a legislação vigente determina a realização da pesquisa de anticorpo irregular (PAI), não exigindo, porém, a determinação da especificidade do anticorpo, e os componentes plasmáticos e os concentrados de plaquetas, cuja presença de anticorpos irregulares fora evidenciada, não devem ser utilizados para transfusão. O presente estudo caracterizou o perfil imunohematológico referente à presença de anticorpos irregulares em doadores de sangue do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda., no período de abril de 2008 a dezembro de 2015, e avaliar: (i) a prevalência de doadores de sangue voluntários que apresentam PAI positiva, (ii) a especificidade dos aloanticorpos identificados, (iii) a prevalência dos aloanticorpos em doadores de acordo com o sexo e a faixa etária. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. As informações sobre resultado da PAI, especificidade do anticorpo, sexo e idade disponíveis no sistema informatizado do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda. foram acessadas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o teste exato de Fisher e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Foram analisados 155.834 doadores. Em 474 (0,3%) doadores foram detectados anticorpos irregulares, dos quais, 358 doadores apresentaram resultados conclusivos (25% sexo masculino e 75% feminino). Os anticorpos de maior frequência foram anti-D (23%, $n=83$), anti-M (15%, $n=55$), anti-K (12,2%, $n=44$), anti-E (11,7%, $n=42$) e anti-Di^a (11,7%, $n=42$). As associações de diferentes anticorpos ocorreram em 14,8% (48) da população estudada, sendo a mais frequente, anti-D + anti-C ($n=19$). A frequência de anticorpo irregular na população feminina foi significativamente maior que na masculina para as especificidades anti-D ($p=0,0191$) e anti-M ($p=0,0005$). O grupo de doadores com idade menor a 40 anos apresentou uma frequência estatisticamente maior de anticorpos irregulares com especificidades anti-M ($p=0,0008$) e anti-Di^a ($p=0,0176$) quando comparado ao grupo de doadores com idade maior ou igual a 40 anos. Entre os 86 doadores do sexo masculino, a prevalência de anti-Di^a foi significativamente maior na população masculina com idade inferior

a 40 anos quando comparado aos doadores com idade maior ou igual a 40 anos ($p=0,0273$). O resultado obtido induz a suspeita de um provável IgM de origem natural considerando que esta população de doadores masculinos apresenta baixa chances de aloimunização por transfusão e não tem histórico de gestacional. A definição da prevalência e especificidade de aloanticorpos em doadores de sangue pode indicar a necessidade de um protocolo que defina a conduta frente ao doador com objetivo de proteção do doador de sangue e otimização do serviço de hemoterapia em relação às coletas de sangue realizadas.

Palavras-chave: doador de sangue; anticorpos irregulares; anti-Di^a.

ABSTRACT

KOURY, W. K. **Investigation of the prevalence of irregular antibodies in blood donors of the Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda.** 2018, 51f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Anti-erythrocyte antibodies are produced against one or more epitopes present on the surface of red blood cells. The search for irregular antibodies consists in exposing the subject's circulating antibodies to known antigens in vitro. In the case of blood donors, the current Brazilian legislation determines that the irregular antibody test (PAI) must be checked in all blood donors, but does not require the determination of the specificity of the antibody, and the plasma components and the platelet concentrates from blood donors with irregular antibodies should not be used for transfusion. The present study characterized the immunohematology profile for the presence of irregular antibodies in blood donors from the Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda., from April 2008 to December 2015, in order to evaluate: (i) the prevalence of donors with irregular antibodies, (ii) the specificity of the alloantibodies identified, (iii) the prevalence of alloantibodies in donors according to gender and age group. The research project was approved by the Ethics Committee. PAI result, antibody specificity, sex and age data were collected from the system of the Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda. Statistical analyzes were performed using Fisher's exact test and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. A total of 155,834 donors were analyzed. In 474 (0.3%) donors, irregular antibodies were detected, of which 358 donors presented conclusive results (25% male and 75% female). The most frequent antibodies were anti-D (23%, $n = 83$), anti-M (15%, $n = 55$), anti-K (12.2%, $n = 44$), anti-E (7%, $n = 42$) and anti-Di^a (11.7%, $n = 42$). The associations of different antibodies occurred in 14.8% (48) of the study population, being the most frequent anti-D + anti-C ($n = 19$). The frequency of irregular antibody in the female population was significantly higher than in the male for the anti-D ($p = 0.0191$) and anti-M ($p = 0.0005$) specificities. The group of donors less than 40 years of age presented a statistically higher frequency of irregular antibodies with anti-M ($p = 0.0008$) and anti-Di^a specificities ($p = 0.0176$) when compared to the group of donors aged 40 years or older. Among the 86 male donors, the prevalence of anti-Di^a was significantly higher in the male population under 40 years of age when compared to those aged 40 years or older ($p = 0.0273$). This result induces the suspicion of a probable IgM of natural origin considering that this population of male donors has low chances of transfusion alloimmunization and has no gestational history. The definition of the prevalence and specificity of alloantibodies in blood donors may indicate the need for a

protocol that defines the conduct towards the donor for the purpose of protecting the blood donor and optimizing the hemotherapy service in relation to the blood collections performed.

Keywords: blood donor; irregular antibodies; anti-Di^a.

Sumário

1.	Introdução.....	15
1.1.	Sistemas de Grupos sanguíneos.....	16
1.1.1.	Sistema de grupo sanguíneo ABO (ABO)	17
1.1.2.	Sistemas de grupo sanguíneo Rh (RH).....	17
1.1.3.	Sistema de grupo sanguíneo MNS (MNS).....	18
1.1.4.	Sistema de grupo sanguíneo Lewis (LE)	18
1.1.5.	Sistema de grupo sanguíneo Kell (KEL)	18
1.1.6.	Sistema de grupo sanguíneo Kidd (JK).....	19
1.1.7.	Sistema de grupo sanguíneo Duffy (FY).....	19
1.1.8.	Sistema de grupo sanguíneo Diego (DI)	19
1.2.	Anticorpos antieritrocitários	20
1.3.	Consequência clínica da presença de aloanticorpos no receptor:	20
1.3.1.	Reação hemolítica aguda e tardia	20
1.3.2.	Doença hemolítica perinatal.....	21
1.4.	Consequência clínica da presença de aloanticorpo eritrocitário no doador	21
1.5.	Anticorpos antieritrocitários em doadores de sangue	22
1.6.	Fatores desencadeantes da aloimunização de anticorpos.....	23
1.7.	Justificativa	23
2.	Objetivos	26
2.1.	Geral.....	26
2.2.	Específicos.....	26
3.	Material e Métodos.....	28
3.1.	Casuística	28
3.1.1.	Aspectos Éticos	28
3.1.2.	Doadores de sangue.....	28
3.2.	Métodos	28
3.2.1.	Pesquisa e identificação de anticorpos irregulares	28
3.2.2.	Forma de obtenção e análise dos resultados	29
4.	Resultados	31
5.	Discussão	38
6.	Conclusões.....	43
7.	Referências Bibliográficas	45
8.	Anexos	50
8.1.	Anexo 1.....	50
8.2.	Anexo 2.....	52

INTRODUÇÃO

1. Introdução

Anticorpos antieritrocitários são glicoproteínas com função imunitária produzidos contra um ou mais epítomos presentes na superfície dos glóbulos vermelhos (CASTILHO, 2015) e podem ser classificados como regulares ou irregulares. Anticorpos regulares são aqueles esperados em 100% dos indivíduos portadores de determinado fenótipo, como ocorre no sistema ABO. Os anticorpos são também naturais, pois são produzidos por estímulos passivos produzidos por substâncias não sanguíneas, presentes na flora bacteriana intestinal, fungos, vírus, poeira, pólen ou alimentos (GIRELLO; KÜHN, 2016). O indivíduo ao nascer já apresenta o perfil antigênico definido, gerando, por sua vez, anticorpos naturais contra os antígenos ausentes (KAUR et al., 2017). Anticorpos irregulares, foco desta pesquisa, são anticorpos não esperados, ou seja, são aqueles produzidos por apenas uma parcela de indivíduos de determinado fenótipo, podendo ser de ocorrência natural ou imune. Anticorpos irregulares imunes são gerados a partir do contato do indivíduo com antígenos desconhecidos por meio de transfusão ou gestação (GAMBERO et al., 2004)

Após o início da chamada fase científica da hemoterapia, em 1900, quando Karl Landsteiner e colaboradores (OLIVEIRA; RIBEIRO; VIZZONI, 2013) passaram a descrever os grupos sanguíneos, também iniciou-se a descrição de anticorpos antieritrocitários presentes no plasma (CASTILHO; PELLEGRINO; REID, 2015). A detecção de novos anticorpos é o processo inicial para descrição de novos antígenos e sistemas de grupo sanguíneo (ISBT, 2017).

As normas nacionais de hemoterapia descritas na Portaria Consolidada nº5 publicada no Diário Oficial da União em 03 de outubro de 2017 descrevem que os testes de Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI) e de Identificação de Anticorpos Irregulares (IAI) devem ser realizados nas amostras do doador e do receptor de hemocomponente, nas etapas de qualificação do doador e de testes pré-transfusionais, respectivamente (BRASIL, 2017). Nos casos dos doadores de sangue, a legislação vigente determina a realização da PAI, não exigindo, porém, a realização do IAI para a determinação da especificidade do anticorpo (BRASIL, 2017). A pesquisa de anticorpos irregulares consiste em expor os anticorpos circulantes do indivíduo a antígenos conhecidos *in vitro*; o ensaio deve ser realizado utilizando hemácias com perfis antigênicos conhecidos, contendo os principais antígenos de grupo sanguíneo como D, C, E, c, e, M, N, S, s, P₁, Le^a, Le^b, K, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b e Di^a (HARMENING, 2006).

A Portaria de 03 de outubro de 2017 recomenda no artigo 121, inciso 2º que os componentes plasmáticos e os concentrados de plaquetas cuja presença de anticorpos irregulares fora evidenciada, não sejam utilizados para transfusão (BRASIL, 2017), pois

anticorpos presentes no soro do doador podem acarretar reações hemolíticas quando infundidos em receptores que apresentem antígenos relacionados. (G. L. DANIELS et al., 2004).

1.1. Sistemas de Grupos sanguíneos

A *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), responsável por desenvolver e manter diretrizes relacionadas a descrição e nomenclatura de grupos sanguíneos, considera sistema de grupo sanguíneo como um ou mais antígenos relacionados a um único locus gênico, ou a dois ou mais genes homólogos com alto grau de similaridade. Antígenos de sistemas de grupos sanguíneos têm um caráter hereditário, podem ser considerados marcadores antropológicos, e são clinicamente importantes em transfusão sanguínea (ALVES, 2010; MARTINS et al., 2008), transplantes de órgãos sólidos e medula óssea (HABETS et al., 2018) (HABETS et al., 2018) e em gestação (CABRAL et al., 2001).

Atualmente, a ISBT reconhece a presença de 36 sistemas de grupos sanguíneos distintos (ISBT, 2017). Destes, os mais relevantes para a medicina transfusional são os sistemas ABO, RH, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, MNS e Diego, devido à frequência de seus antígenos na população, à capacidade de desencadear a aloimunização e ao risco de hemólise por parte de seus anticorpos (MATTOS, 2005).

Testes sorológicos são largamente utilizados em estudos imuno-hematológicos, normalmente relacionados a hemaglutinação, utilizando anticorpos conhecidos na pesquisa de antígenos e vice-e-versa (BARROS; WAKIM; CASTILHO, 2006). A genotipagem de grupos sanguíneos, realizada através de testes moleculares tem obtido resultados satisfatórios na determinação de antígenos variantes, nos quais os epítomos de cada sítio antigênico são apresentados sob condição anormal, e de antígenos fracos, cuja densidade antigênica está diminuída (HENDRICKSON; TORMEY, 2016). O esclarecimento da existência de antígenos variantes tem real importância por ser fator de risco para aloimunização, dependendo de sua imunogenicidade (NARDOZZA et al., 2010).

Os antígenos podem ser classificados pela localização dos epítomos na superfície das hemácias, importância morfológica e funcional e imunogenicidade, que é a capacidade de um antígeno desencadear a produção de anticorpos (WESTHOFF, 2010). Características relevantes dos grupos sanguíneos que representam os principais antígenos eritrocitários são apresentados a seguir.

1.1.1. Sistema de grupo sanguíneo ABO (ABO)

O sistema ABO foi primeiro sistema de grupo sanguíneo reportado em humanos e por este motivo é identificado sob a nomenclatura ISBT 001. Possui 4 antígenos descritos, A, B, AB e A₁. A herança genética dos antígenos do sistema ABO é considerada Mendeliana simples, o que fez com que este sistema tenha, outrora, sido considerado útil para testes de paternidade e medicina forense (YAMAMOTO, 2004). O gene *ABO* codifica transferases que sintetizam açúcares na superfície da células, cuja presença não somente nos glóbulos vermelhos, configura uma maior importância clínica, na transfusão e no transplante de órgãos sólidos e células-tronco hematopoiéticas (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003). Os anticorpos anti-A e anti-B são predominantemente IgM e de origem natural produzidos a partir do 6º mês de vida. A detecção de anticorpos IgG e IgA, ainda que rara, está relacionada à incompatibilidade materno-fetal e à doença hemolítica perinatal (DHPN) entre mães do grupo O e fetos que apresentam antígenos A ou B (GAMBERO et al., 2004).

1.1.2. Sistemas de grupo sanguíneo Rh (RH)

O sistema Rh (ISBT 004) é constituído por mais de 50 antígenos sendo os principais, os antígenos D e os pares antitéticos C/c, e E/e, codificados respetivamente pelos genes *RHD* e *RHCE*. O antígeno D é considerado um dos mais polimórficos devido a variação de aminoácidos que altera a configuração de epítomos na superfície das hemácias. Considerado o segundo mais importante sistema de grupo sanguíneo, depois do ABO, o esclarecimento da existência dos antígenos do sistema Rh é de fundamental importância frente a transfusões e gestações (CABRAL et al., 2001). A imunogenicidade aumentada pode ter uma relação direta com o tamanho da proteína Rh, com cerca de seis alças localizadas externamente à membrana da hemácia (HENDRICKSON; TORMEY, 2016).

A ocorrência de antígenos fracos e parciais, comum no sistema Rh, aumenta o risco de transfusões incompatíveis, assim como condutas equivocadas no manejo de gestantes RhD negativas. Os testes sorológicos podem apresentar falhas na detecção destes antígenos variantes, sendo necessária a utilização de testes de genotipagem (MARTINS et al., 2009). Anticorpos anti-D são normalmente IgG, capazes de transpor a barreira placentária e desencadear a DHPN (WESTHOFF, 2010). Após diversos casos de DHPN, na década de 70 iniciou-se a imunoprofilaxia anti-D, na intenção de que anticorpos anti-D exógenos destruam as hemácias fetais da circulação materna, impedindo a resposta imune do organismo (MCBAIN; CROWTHER; MIDDLETON, 2015).

1.1.3. Sistema de grupo sanguíneo MNS (MNS)

O sistema MNS (ISBT 002) tem 38 antígenos descritos, bem desenvolvidos ao nascimento e têm sido detectados nos eritrócitos fetais em idade gestacional precoce, o que contribui para casos de DHPN (REID, 2009). O anti-M, anticorpo contra o principal antígeno do sistema MNS, é natural, podendo ser regular ou irregular, reage melhor a 4°C, porém tem importância em transfusões por ter sido descritas ocorrências de reações transfusionais por anticorpos ativos a 37°C (FARIA et al., 2012). O anti-N apresenta características sorológicas semelhantes ao anti-M, porém, é mais raro. Os anti-S, anti-s e anti-U são clinicamente significantes e produzidos por aloimunizações, porém não são tão frequentes (NOVARETTI; DORLHIAC-LLACER; CHAMONE, 2000).

1.1.4. Sistema de grupo sanguíneo Lewis (LE)

Os principais antígenos do sistema Lewis (ISBT 007) não são proteínas da membrana das hemácias, mas são adsorvidos do plasma para a membrana eritrocitária. O gene *Le*, que codifica os antígenos do sistema Lewis, está intimamente relacionado ao gene *Se* e por esta razão, os antígenos Lewis são considerados antígenos de histocompatibilidade uma vez que o podem estar distribuídos nos demais tecidos do organismo. Os antígenos Lewis devem ser pesquisados em amostras de sangue de estocagem recente, pois podem ser eluídos após estocagens prolongadas. Os anticorpos anti-Lewis, estão raramente relacionados a DHPN e reação hemolítica, pois substâncias Lewis no plasma do doador rapidamente neutralizam os anticorpos no soro dos receptores (COMBS, 2009).

1.1.5. Sistema de grupo sanguíneo Kell (KEL)

O Sistema Kell (ISBT 006), além de um dos maiores sistemas de antígenos eritrocitários, é bastante complexo e polimórfico, possuindo cerca de 25 antígenos descritos (HARMENING, 2006). O antígeno K é o mais importante do grupo, tendo em vista sua imunogenicidade e que seu anticorpo correspondente, o anti-K é de alta frequência na população e está envolvido em reações transfusionais hemolíticas e em DHPN (GARG; SHARMA; SINGH, 2014). Quando todos os antígenos Kell apresentam expressão diminuída, ocorre a Síndrome de McLeod. Os indivíduos com esse fenótipo apresentam alterações morfológicas eritrocitárias como acantocitose, reticulocitose, aumento da fragilidade osmótica, diminuição de haptoglobina e esplenomegalia, caracterizando um estado hemolítico crônico compensado. Estas alterações podem ser acompanhadas por alterações musculares e neurológicas. Esta síndrome é herdada

como caráter recessivo ligado ao cromossomo X (YU et al., 2001). A grande maioria dos anticorpos do sistema Kell são produzidos secundariamente a um estímulo transfusional, pertencem à classe IgG e são reativos a quente (37°C) (REID; LOMAS-FRANCIS; OLSSON, 2012). São considerados, portanto, clinicamente significativos podendo ocasionar reações hemolíticas agudas e tardias e DHPN grave (VÁSQUEZ ROJAS et al., 2015). Alguns anticorpos IgM do Sistema Kell de ocorrência natural têm sido observados após quadros infecciosos bacterianos, desaparecendo após a cura (DENOMME, 2015).

1.1.6. Sistema de grupo sanguíneo Kidd (JK)

O sistema Kidd (ISBT 009) consiste de três antígenos, Jk^a, Jk^b comuns em grande parte da população mundial e Jk3 de menor frequência. Os antígenos Kidd são responsáveis pelo transporte de ureia através da membrana eritrocitária. Por serem expressos em outros tecidos humanos, os antígenos Kidd devem ser compatibilizados em casos de transplante renal, em pacientes aloimunizados. Os anticorpos Kidd são normalmente da classe IgG, estão associados a reações hemolíticas e DHPN e tem sua detecção dificultada devido à rápida queda de título na corrente sanguínea (HAMILTON, 2015).

1.1.7. Sistema de grupo sanguíneo Duffy (FY)

Os antígenos do sistema Duffy (ISBT 008), tem moderada imunogenicidade e os anticorpos são de difícil detecção, pois baixam de título rapidamente. Este sistema é composto pelos antígenos Fy^a, Fy^b, Fy3, Fy4, Fy5, Fy6 (MARSH; EHRICH, 2010). Os anticorpos anti-Fy^a e anti-Fy^b são geralmente da classe IgG, estimulados por gestação e/ou transfusão, reativos apenas pelo teste da antiglobulina e fixadores de complemento (MATTOS, 2005). Um aspecto marcante do antígeno Duffy, é o seu papel como receptor do *Plasmodium vivax*, protozoário causador da malária. Desta forma, indivíduos que não possuem a expressão destes antígenos em suas hemácias não desenvolvem a doença, por serem resistentes à invasão do parasita (JENS; PAGLIARINI; NOVARETTI, 2005).

1.1.8. Sistema de grupo sanguíneo Diego (DI)

O sistema Diego é composto por 22 antígenos: Di^a, Di^b, Wr^a, Wr^b, Wd^a, Rb^a, WARR, ELO, Wu, Bp^a, Mo^a, Hg^a, Vg^a, Sw^a, BOW, NFLD, Jn^a, KREP, Tr^a, Fr^a, SW1, DISK (CASTILHO; PELLEGRINO; REID, 2015; FIGUEROA, 2013). Os antígenos do sistema sanguíneo Diego (ISBT 010) tem função importante na estrutura das hemácias, pois são expressões do polimorfismo da proteína banda 3, que é uma proteína transportadora de ânions

presente na membrana eritrocitária e em outros tecidos, segundo pesquisas moleculares realizadas por Zelinsk e colaboradores (ZELINSKI, 1998).

Em alguns casos, anticorpos anti-Di^a mostraram ativação do sistema complemento e a capacidade de causar hemólise *in vitro*. Também existem registros de que o anti-Di^a ser o causador de reações hemolíticas severas agudas e tardias, bem como de DHPN (SILVA; JORGE; HIRTSCHE, 2004). Por esse motivo, a pesquisa de anticorpos anti-Di^a em populações consideradas com alta incidência do antígeno Di^a na população é importante (FIGUEROA, 2013).

1.2. Anticorpos antieritrocitários

Aloanticorpos antieritrocitários podem ser da classe IgG, IgM e raramente IgA. Anticorpos da classe IgG são considerados clinicamente significativos pela sua característica de reatividade ideal à 37°C (temperatura corpórea), capacidade de passagem pela barreira placentária e relação com reações hemolíticas imediatas e tardias. Por ser um monômero, considerado anticorpo incompleto e não aglutinante, a pesquisa de anticorpos da classe IgG deve conter a etapa da antiglobulina humana que constitui na utilização do soro de Coombs (soro da antiglobulina humana) que é um anticorpo murino anti-IgG, sob temperatura de 37°C (GIRELLO; KÜHN, 2016).

Anticorpos IgM são menos frequentes e normalmente têm uma melhor reação a baixas temperaturas e, por este motivo, são descritos como não clinicamente significativos; porém, uma vez reativos à 37°C podem acarretar hemólise (HARMENING, 2006).

1.3. Consequência clínica da presença de aloanticorpos no receptor:

1.3.1. Reação hemolítica aguda e tardia

A reação hemolítica aguda (RHA) ocorre imediatamente após o início da transfusão de hemocomponentes sanguíneos, devido à interação entre antígenos do doador e anticorpos do receptor, com consequente destruição aguda dos eritrócitos das hemácias transfundidas. A liberação de hemoglobina livre em excesso na circulação do receptor sobrecarrega as funções fisiológicas renais com subsequente resposta inflamatória (CALLERA et al., 2004). Reações hemolíticas agudas são geralmente provocadas por anticorpos IgM que são bastante hábeis em desencadear a cascata do complemento, levando à uma hemólise intra e extravascular (FRAZIER et al., 2017).

A reação hemolítica tardia (RHT) geralmente está associada a uma segunda exposição ao mesmo antígeno cuja resposta imunológica tenha produzido anticorpos IgM, sob esta segunda exposição, com produção de anticorpos IgG, gerando uma hemólise extravascular. Este tipo de reação está relacionado principalmente a receptores crônicos de transfusão. (ANVISA/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; FRAZIER et al., 2017)

1.3.2. Doença hemolítica perinatal

A DHPN, acomete fetos em gestações com incompatibilidade materno-fetal, com produção de anticorpos irregulares maternos da classe IgG, que ultrapassam a barreira placentária, entram em contato com seu antígeno específico nas hemácias fetais ocasionando hemólise e dependendo da gravidade da destruição, podem levar a uma anemia fetal intensa e ao óbito. Estes anticorpos são produzidos após aloimunização anterior por gestação ou transfusão (PACHECO, 2013). A presença de incompatibilidade ABO materno-fetal pode levar a um efeito protetor, em relação à DHPN causada por outros anticorpos não ABO, pois anticorpos naturais ABO retiram rapidamente da circulação fetal, os glóbulos vermelhos contendo antígenos correspondentes ao anticorpo materno imune, produzido após aloimunização materna, reduzindo a possibilidade de ligação destes anticorpos a antígenos eritrocitários fetais, minimizando a hemólise resultante desta interação (HENDRICKSON; TORMEY, 2016).

Mais de 50% das DHPN são causadas pelo antígeno D, um dos 50 antígenos do sistema de grupo sanguíneo Rh (CORRÊA et al., 2011). Como a DHPN pode causar hiperbilirrubinemia neonatal ou hidropsia fetal e, em última instância, a morte, é importante prever o risco de HDFN durante a gravidez, permitindo um melhor gerenciamento pré-natal que pode incluir imunoprofilaxia anti-D (SCHMIDT et al., 2014).

1.4. Consequência clínica da presença de aloanticorpo eritrocitário no doador

A importância clínica do anticorpo irregular no doador de sangue, assim como descrito quanto ao receptor, está diretamente relacionada à possibilidade de uma transfusão ou gestação. Ainda que citado por Frazier e colaboradores (FRAZIER et al., 2017) como um possível responsável por reação hemolítica aguda, o anticorpo presente em hemocomponentes plasmáticos não tem uma importância esclarecida quanto ao manejo do ato transfusional.

1.5. Anticorpos antieritrocitários em doadores de sangue

A incidência de aloanticorpos antieritrocitários é menor em doadores quando comparado a receptores de hemocomponentes. Giblett e colaboradores (GIBLETT, 1977) realizaram um estudo no *Puget Sound Blood Center*, na cidade de Seattle, com o objetivo de avaliar a incidência de aloanticorpos antieritrocitários em doadores e receptores. Os autores avaliaram a presença de aloanticorpos em receptores, entre os anos de 1956 e 1957 e entre 1974 e 1975, e identificaram que 0,77% e 0,52% dos receptores foram sensibilizados em cada período, respectivamente. Os autores avaliaram a presença de aloanticorpos em doadores, durante o ano de 1975, e identificaram 0,32% de doadores com PAI positiva. Em ambos os grupos, de receptores e de doadores, o número de mulheres sensibilizadas foi maior, assim como a especificidade anti-D. As principais justificativas propostas para a menor proporção de doadores sensibilizados comparado aos receptores estão relacionadas a diferença na idade média entre a população de doadores e receptores (30 e 55 anos, respectivamente) (GIBLETT, 1977). O ato transfusional expõe os receptores ao risco de imunização, aumentando a probabilidade de que essa população desenvolva anticorpos irregulares (ZHU; LAN; LUO, 2007).

Outro estudo, de coorte desenvolvido por Erikstein e colaboradores (ERIKSTEIN; HAGEN; HERVIG, 2018), no *Western Norwegian Hospital*, na Noruega, avaliou 55.462 resultados de triagens de anticorpos, sendo 39.901 amostras de testes pré-transfusionais, 11.417 amostras de mulheres com histórico gestacional e 4144 amostras de doadores de sangue. Foram detectados 338 (0,6%) resultados de PAI positivos, divididos nos grupos acima citados em 229 (0,57%), 156 (1,36%) e 3 (0,07%) respectivamente. Dessa forma, os autores identificaram uma maior frequência de aloanticorpos antieritrocitários em receptores de sangue e em mulheres com históricos gestacionais.

Em um trabalho realizado por Garg e colaboradores (GARG; SHARMA; SINGH, 2014) na cidade de Dehli na Índia, entre os anos de 2011 e 2013, dos 47.450 doadores estudados, 56 apresentaram a PAI positiva, sendo 51 homens e 5 mulheres. Quanto ao histórico transfusional e gestacional, um doador havia recebido sangue há 5 anos e três tinham história de gravidez sem complicações. Dentre os 56 casos com PAI positiva, 46 apresentaram aloanticorpos, 6 tiveram autoanticorpos (teste de antiglobulina direta positivo, panaglutinação positiva) e em 4 doadores a identificação do anticorpo foi inconclusiva. Dentre os 46 doadores com aloanticorpos, anticorpos do sistema MNS foram detectados em maior frequência seguido do sistema Rh, respectivamente anti-N (n=10/46, 21,7%), anti-M (n=8/46, 17,3%) e anti-D (n=6/46, 13%). A proporção de homens e mulheres na população geral de 47450 doadores

estudados foi de 122:1, a proporção de homens e mulheres na população de 56 doadores com PAI positiva foi de 8:1. Os dados evidenciaram uma frequência estatisticamente significativamente maior de aloanticorpo nas mulheres ($p < 0,0001$) (GARG; SHARMA; SINGH, 2014).

Kaur e colaboradores (KAUR et al., 2017) estudaram 6.350 doadores e 6.136 receptores de sangue, atendidos no *Tertiary Care Hospital*, entre os anos de 2013 e 2015. Sete (0,11%) doadores apresentaram PAI positiva, 2 anti-M (0,03%) e 1 anti-Le^a (0,015%), ambas especificidades descritas como de ocorrência natural e os 4 doadores restantes não tiveram especificidade do anticorpo conclusivo. Na população de receptores, foram observados 4 (0,06%) com PAI positiva, 1 anti-M (0,02) e os outros 3 como autoanticorpos (KAUR et al., 2017).

1.6. Fatores desencadeantes da aloimunização de anticorpos

Hendrickson e colaboradores (HENDRICKSON; TORMEY, 2016) revisaram a importância dos elementos e fatores que devem ser considerados no entendimento da aloimunização, extrapolando a análise da transfusão ou gestação prévia, levando em consideração fatores genéticos e ambientais. A exposição ao antígeno não próprio desencadeia uma resposta imunológica mediada pelas células T, capazes de apresentar o antígeno ao sistema HLA do receptor, resultando, assim, na aloimunização. Os antígenos RhD têm um tamanho e exposição na membrana eritrocitária que propiciam uma maior capacidade de desencadear a formação de aloanticorpos quando comparados com os antígenos dos sistemas Duffy e Kell (HENDRICKSON; TORMEY, 2016).

Condições intrínsecas ao receptor, como imunocompetência, estado patológico e condições ambientais são capazes de interferir também nessa resposta. Um exemplo pertinente é o de pacientes com anemia falciforme, que tendem a ser mais suscetíveis a aloimunização quando comparados àqueles sob terapia de imunossupressores (CHOU et al., 2013).

O vírus *Hameophilus influenza* pode mimetizar a presença do antígeno K, gerando uma primeira exposição, construindo uma memória imunológica capaz de responder de forma ainda mais intensa sob uma nova exposição, ou gerando um comportamento de tolerância à presença daquele antígeno no organismo do receptor (STEPHEN et al., 2013).

1.7. Justificativa

A investigação da prevalência de aloanticorpos antieritrocitários, assim como as características inerentes às especificidades de anticorpos encontrados na população de doadores

de sangue de um serviço de hemoterapia devem ser consideradas para o desenvolvimento de protocolos para o manejo de estoques de bolsas e atendimento eficaz dos doadores e receptores de sangue.

Nesse contexto, o presente trabalho apresenta uma investigação da prevalência de anticorpos irregulares em doadores de sangue do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda., responsável pela captação e transfusão de grande parte das bolsas de sangue na cidade de Curitiba.

OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1. Geral

Caracterizar o perfil imuno-hematológico referente à presença de anticorpos irregulares em doadores de sangue do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda., no período de abril de 2008 a dezembro de 2015.

2.2. Específicos

1. Identificar a prevalência de doadores de sangue voluntários que apresentam pesquisa de anticorpos irregulares positiva.
2. Identificar a especificidade dos aloanticorpos identificados entre os doadores de sangue avaliados.
3. Avaliar a prevalência dos aloanticorpos em doadores de acordo com o sexo e a faixa etária.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. Material e Métodos

3.1. Casuística

3.1.1. Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário José Campos Andrade (UNIANDRADE), parecer N° 1.677.411 (Anexo 1), e os participantes foram dispensados da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os dados utilizados foram obtidos através de sistema informatizado, não havendo qualquer contato direto, pessoal, ou por qualquer outro meio de comunicação com os participantes do estudo.

3.1.2. Doadores de sangue

Todos os indivíduos que doaram sangue no Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia entre abril de 2008 e dezembro de 2015 foram elegíveis e incluídos nesta pesquisa. Para a avaliação da especificidade dos aloanticorpos e da prevalência dos aloanticorpos em doadores de acordo com o sexo e a faixa etária, apenas os doadores com registros completos, resultado de PAI e resultado de IAI conclusivos foram considerados. A escolha do intervalo de tempo deste trabalho (2008-2015) foi baseada na data de introdução do painel de hemácias da empresa Diamed/BioRad (perfil antigênico contendo antígeno Di^a) para a IAI na rotina do serviço.

O Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda., banco de sangue privado localizado na cidade de Curitiba-PR fundado em 1972, realiza coleta de 20.500 doações e 44.000 transfusões anuais, em 29 instituições de atenção à saúde na cidade de Curitiba.

3.2. Métodos

3.2.1. Pesquisa e identificação de anticorpos irregulares

Para a realização das pesquisas de anticorpos irregulares foram utilizados insumos da empresa Diamed/BioRad, cartões ID-Card Liss/Coombs (BIO-RAD, 2013a). Cinquenta µL do reagente *ID-DiaCell Pool* (BIO-RAD, 2013b) e 25 µL de soro do doador foram pipetados em um poço do cartão ID-Card Liss/Coombs, incubados durante 10 minutos a 37°C no equipamento *ID-Incubator*, submetidos a centrifugação a 3400rpm na *ID-Centrifuge* por 15 minutos e leitura. As amostras com resultado positivo foram submetidas ao painel de hemácias, sob a mesma técnica descrita acima utilizando o insumo *ID-Panel* (BIO-RAD, 2013c).

3.2.2. Forma de obtenção e análise dos resultados

As informações disponíveis no sistema informatizado do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia foram acessadas. Os dados de interesse coletados para esta pesquisa foram: resultado da PAI, especificidade do anticorpo, sexo e idade.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software GraphPad InStat 5, da GraphPad Software, Inc. (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm> , 2018). Foi utilizado o teste exato de Fisher e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

4. Resultados

No período de abril de 2008 a dezembro de 2015, 155.834 doadores de sangue foram registrados no Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda., sendo 58% (n= 90.384) do sexo masculino e 42% (n= 65.450) do sexo feminino.

Foram identificados 474/155.834 (0,3%) doadores com PAI positiva. Dentre os doadores com PAI positiva, 358 doadores apresentaram IAI conclusiva (Tabela 1); 91/358 (25%) do sexo masculino e 272/358 (75%) do sexo feminino, sendo a proporção entre mulheres e homens de 3:1. Cento e onze doadores apresentaram IAI inconclusiva, 2 doadores não foram submetidos a IAI e 3 doadores apresentaram autoanticorpos (Tabela 1).

Tabela 1. Resultado da pesquisa de anticorpo irregular em doadores de sangue

Total de doadores	155.834
Total de doadores com PAI positiva	474
IAI conclusiva	358
IAI inconclusiva	111
IAI não realizada	2
Autoanticorpo	3

Abreviações: PAI, pesquisa de anticorpo irregular; IAI, identificação de anticorpo irregular.

Dentre os 358 doadores com IAI conclusiva, os anticorpos identificados com maior frequência foram anti-D (23%; n= 83), anti-M (15%; n= 55), anti-K (12,2%; n=44), anti-E (11,7%; n=42), anti-Di^a (11,7%; n= 42), anti-Le^a (3,9%; n= 14), anti-S (2,2%; n= 8) anti-C (1,1%; n= 4), anti-c (1,1%; n= 4), anti-Fy^a (1,1%; n= 4), anti-Jk^a (0,27%; n= 1), anti-Jk^b (0,27%; n= 1), anti-N (0,27%; n= 1) e anti-Lu^a (0,27%; n= 1). Foram detectadas associações de diferentes anticorpos em 14,8% (n= 48) dos indivíduos, sendo que a associação mais frequente envolveu Anti-D + Anti-C (5,2% dos aloimunizados; n = 19) (Figura 1). As associações de aloanticorpos estão descritas no Anexo 2, detalhado na Tabela 6.

Figura 1. Identificação da especificidade de anticorpos irregulares em doadores de sangue. O número de indivíduos aloimunizados estão relacionados no eixo X e as especificidades dos anticorpos identificados estão relacionadas no eixo Y e ilustrado em cada barra. As barras indicam o número absoluto de doador de sangue aloimunizados para cada especificidade; as cores indicam a distribuição dos anticorpos irregulares por gênero. **outras associações: anti-c + anti-E + anti-K + anti-Le^a, anti-C + anti-M, anti-D + anti-C + anti-Di^a, anti-D + anti-C + anti-K, anti-D + anti-C + anti-Le^a, anti-D + anti-Di^a, anti-D + anti-E, anti-Di^a + anti-Le^a, anti-E + anti-c + anti-Le^a, anti-E + anti-Di^a, anti-E + anti-Fy^a, anti-E + anti-K, anti-E + anti-K + anti-Di^a, anti-E + anti-S, anti-E + anti-c, anti-Fy^a + anti-Le^a, anti-Fy^a + anti-Le^a + anti-K, anti-K + anti-c, anti-K + anti-Fy^b + anti-M, anti-K + anti-Le^a, anti-Fy^a + anti-Le^a + anti-K, anti-K + anti-c, anti-K + anti-Fy^b + anti-M, anti-K + anti-Le^a, anti-K + anti-M, anti-K + anti-M + anti-Le^a + anti-S + anti-Di^a, anti-K + anti-M + anti-S, anti-Le^a + anti-Di^a, anti-Le^a + anti-M, anti-S + anti-Di^a, anti-S + anti-K + anti-Le^a, anti-S + anti-Le^a.

Nos indivíduos do sexo feminino duas especificidades de anticorpos foram significativamente maiores a de doadores masculinos, Anti-D ($p=0,0191$) e anti-M ($p=0,005$). A presença de anti-D foi observada em 71/272 (26%) mulheres e 12/86 (14%) homens. A presença de anti-M foi observada em 31/272 (11%) mulheres e 24/86 (28%) homens (Tabela 2). Não foram observadas diferenças significativas entre a frequência de aloanticorpos com outras especificidades ou associações de aloanticorpos entre homens e mulheres (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação da especificidade de aloanticorpos de acordo com o sexo.

Especificidade do Anticorpo	Resultado	Total N=358	Masculino N=86	Feminino N=272	P ¹
anti-D	Positivo	83	12	71	0,0191
	Negativo	275	74	201	
anti-E	Positivo	42	6	36	0,1272
	Negativo	316	80	236	
anti-C	Positivo	4	1	3	1
	Negativo	354	85	269	
anti-c	Positivo	4	0	4	0,5760
	Negativo	354	86	268	
anti-K	Positivo	44	14	30	0,2578
	Negativo	314	72	242	
anti-M	Positivo	55	24	31	0,0005
	Negativo	303	62	241	
anti-Di^a	Positivo	42	15	27	0,084
	Negativo	316	71	245	
anti-Le^a	Positivo	14	6	8	0,0825
	Negativo	344	80	264	
anti-S	Positivo	8	1	7	0,6854
	Negativo	350	85	265	
anti-Fy^a	Positivo	4	1	3	1
	Negativo	354	85	269	
anti-D + anti-C	Positivo	19	3	16	0,5818
	Negativo	339	83	256	
associações^{**}	Positivo	29	3	26	0,7370
	Negativo	329	83	246	
anti-Jk^a	Positivo	2	0	2	1
	Negativo	356	86	270	
anti-Jk^b	Positivo	1	0	1	1
	Negativo	357	86	271	
anti-N	Positivo	1	0	1	1
	Negativo	357	86	271	
anti-Lu^a	Positivo	2	1	1	1
	Negativo	356	85	271	

^{**}outras associações: anti-c + anti-E + anti-K + anti-Le^a, anti-C + anti-M, anti-D + anti-C + anti-Di^a, anti-D + anti-C + anti-K, anti-D + anti-C + anti-Le^a, anti-D + anti-Di^a, anti-D + anti-E, anti-Di^a + anti-Le^a, anti-E + anti-c + anti-Le^a, anti-E + anti-Di^a, anti-E + anti-Fy^a, anti-E + anti-K, anti-E + anti-K + anti-Di^a, anti-E + anti-S, anti-E + anti-c, anti-Fy^a + anti-Le^a, anti-Fy^a + anti-Le^a + anti-K, anti-K + anti-c, anti-K + anti-Fy^b + anti-M, anti-K + anti-Le^a, anti-Fy^a + anti-Le^a + anti-K, anti-K + anti-c, anti-K + anti-Fy^b + anti-M, anti-K + anti-Le^a, anti-K + anti-M, anti-K + anti-M + anti-Le^a + anti-S + anti-Di^a, anti-K + anti-M + anti-S, anti-Le^a + anti-Di^a, anti-Le^a + anti-M, anti-S + anti-Di^a, anti-S + anti-K + anti-Le^a, anti-S + anti-Le^a.

¹ Teste exato de Fisher (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency2/>)

A população de doadores com idade abaixo de 40 anos apresentou duas especificidades de aloanticorpos significativamente maiores ao grupo com idade acima ou igual a 40 anos: Anti-M ($p=0,0008$) e anti-Di^a ($p=0,0176$) (Tabela 3). A presença de anti-M foi observada em 45/221 (20%) em doadores abaixo de 40 anos e 10/137 (7%) acima ou igual a 40 anos. A presença de anti-Di^a foi observada em 33/221 (14%) em doadores abaixo de 40 anos e 9/137 (6%) acima ou igual a 40 anos (Tabela 3). Não foram observadas diferenças significativas entre a frequência de aloanticorpos com outras especificidades ou associações de aloanticorpos entre doadores acima e abaixo de 40 anos de idade (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação da especificidade de aloanticorpos de acordo com a faixa etária

Especificidade do Anticorpo	Resultado	Total N=358	<40 N=221	≥40 N=137	P¹
anti-D	Positivo	83	49	34	0,6083
	Negativo	275	172	103	
anti-E	Positivo	42	22	20	0,2372
	Negativo	316	199	117	
anti-C	Positivo	4	2	2	0,6405
	Negativo	354	219	135	
anti-c	Positivo	4	2	2	0,6405
	Negativo	354	219	135	
anti-K	Positivo	44	23	21	0,1187
	Negativo	314	198	116	
anti-M	Positivo	55	45	10	0,0008
	Negativo	323	176	147	
anti-Di^a	Positivo	42	33	9	0,0176
	Negativo	316	188	128	
anti-Le^a	Positivo	14	12	2	0,6405
	Negativo	344	209	135	
anti-S	Positivo	8	5	3	1
	Negativo	350	216	134	
anti-Fy^a	Positivo	4	3	1	1
	Negativo	354	219	136	
anti-D + anti-C	Positivo	19	10	9	0,4704
	Negativo	339	211	128	
associações**	Positivo	29	17	12	0,08424
	Negativo	329	204	125	
anti-Jk^a	Positivo	2	2	0	0,2342
	Negativo	356	219	137	
anti-Jk^b	Positivo	1	1	0	1
	Negativo	357	220	137	
anti-N	Positivo	1	1	0	1
	Negativo	357	220	137	
anti-Lu^a	Positivo	2	0	2	1
	Negativo	356	221	135	

**outras associações: anti-c + anti-E + anti-K + anti-Le^a, anti-C + anti-M, anti-D + anti-C + anti-Di^a, anti-D + anti-C + anti-K, anti-D + anti-C + anti-Le^a, anti-D + anti-Di^a, anti-D + anti-E, anti-Di^a + anti-Le^a, anti-E + anti-c + anti-Le^a, anti-E + anti-Di^a, anti-E + anti-Fy^a, anti-E + anti-K, anti-E + anti-K + anti-Di^a, anti-E + anti-S, anti-E + anti-c, anti-Fy^a + anti-Le^a, anti-Fy^a + anti-Le^a + anti-K, anti-K + anti-c, anti-K + anti-Fy^b + anti-M, anti-K + anti-Le^a, anti-Fy^a + anti-Le^a + anti-K, anti-K + anti-c, anti-K + anti-Fy^b + anti-M, anti-K + anti-Le^a, anti-K + anti-M, anti-K + anti-M + anti-Le^a + anti-S + anti-Di^a, anti-K + anti-M + anti-S, anti-Le^a + anti-Di^a, anti-Le^a + anti-M, anti-S + anti-Di^a, anti-S + anti-K + anti-Le^a, anti-S + anti-Le^a.

¹ Teste exato de Fisher (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency2/>)

A avaliação da frequência de anti-Di^a de acordo a faixa etária entre homens e mulheres, revelou que a frequência de anti-Di^a foi significativamente maior em doadores homens abaixo de 40 anos. Entretanto, não houve diferença significativa na frequência de anti-Di^a entre as mulheres de acordo com a faixa etária (Tabela 4). A presença de anti-Di^a em homens abaixo 40 anos e acima ou igual 40 anos foi de 33% (21/63) e 8% (2/23), respectivamente ($p=0,0273$). A presença de anti-Di^a em mulheres abaixo de 40 anos e acima ou igual a 40 anos foi de 12% (20/164) e 6% (7/115), respectivamente ($p=0,1489$) (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação da frequência de anti-Di^a de acordo com a faixa etária e o sexo

Sexo	Anti-Di^a	Total N=358	<40 N=221	≥40 N=137	P¹
Homens	Positivo	23	21	2	0,0273
	Negativo	63	42	21	
Mulheres	Positivo	27	20	7	0,1489
	Negativo	245	144	108	

DISCUSSÃO

5. Discussão

As sensibilizações aconteceram em 0,3% (n= 474) da população pesquisada, corroborando os dados da literatura que descrevem uma prevalência de 0,3% a 2,0 % (GIRELLO; KÜHN, 2016).

Como observado em outros estudos (ERIKSTEIN; HAGEN; HERVIG, 2018), os anticorpos do sistema Rh foram os mais encontrados na população estudada, sendo que o anticorpo mais frequente foi o anti-D (23%; n= 83). Nos casos de associações envolvendo mais de um tipo de aloanticorpo, a associação mais observada foi Anti-D + Anti-C, demonstrando a alta imunogenicidade dos anticorpos do sistema Rh (MARTINS et al., 2008). O sistema RH é o sistema mais polimórfico já conhecido e, depois do ABO, o mais importante na prática transfusional. Dentre todos os antígenos do sistema Rh, o antígeno D é o mais passível de imunização, que está normalmente relacionado à DHPN, RHA e RHT (WESTHOFF, 2010).

Os antígenos Rh surgem ainda na vida uterina e são exclusivamente eritrocitários, não estando presentes, portanto, nos leucócitos e plaquetas. Existem condições diferenciadas de apresentação do antígeno RhD, descritos como D Fraco e D Parcial (BARROS; WAKIM; CASTILHO, 2006), sendo que o primeiro ocorre por substituições de aminoácidos na região transmembranar e intracelular; enquanto o segundo ocorre na região extracelular da proteína Rh. Estes fenótipos sorológicos podem estar inclusive relacionados a aloimunização anti-D (MARTINS et al., 2009).

A análise dos doadores do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia Ltda., corrobora os dados de Winters e colaboradores (WINTERS et al., 2001) que identificaram uma maior prevalência de anti-D em mulheres na população da cidade de *Olmsted County*, Minesota entre os anos de 1975 e 1995. Os autores identificaram 158 indivíduos que apresentaram anti-D, dos quais 138 (87,3%) eram mulheres e 20 (12,7%) homens ($p<0,0001$).

Dos 358 doadores nos quais foram identificados anticorpos irregulares, 75% (n= 272) eram mulheres. Estes resultados podem ser também atribuídos às gestações, uma vez que o antígeno D é considerado o mais imunogênico nos casos de incompatibilidade materno-fetal (GIRELLO; KÜHN, 2016). Uma limitação do presente estudo é a falta de dados de gestação dos doadores, não permitindo a comprovação de que a presença de anti-D está relacionada às gestações. A convocação das doadoras com anti-D para verificação do histórico gestacional seria importante para a definição da etiologia do anti-D em algumas doadoras. A convocação dessas doadoras seria também importante para a orientação dessas doadoras no caso de gestações futuras.

A alta frequência observada na detecção de anti-M corrobora o fato de que este anticorpo é majoritariamente da classe IgM, normalmente de origem natural (GIRELLO; KÜHN, 2016), possivelmente desenvolvido sem histórico transfusional ou gestacional, o que pode ser confirmado pela análise estatística onde um grupo significativo pertence a faixa etária com idade inferior a 40 anos. Garg e colaboradores (GARG; SHARMA; SINGH, 2014) na cidade de Dehli, na Índia, observou que a prevalência de anti-M foi de 8 em 46 (17%) doadores de sangue pesquisados. Não foi esclarecido o número de mulheres com esta especificidade, porém, dos 46 pesquisados, apenas 5 eram mulheres.

O antígeno M foi descoberto em 1927 por Landsteiner e Levine (REID, 2009) a partir da imunização de coelhos com eritrócitos humanos. Pertence ao Sistema MNS, junto a 37 outros antígenos. São bem desenvolvidos ao nascimento e tem sido detectado nos eritrócitos fetais em idade gestacional precoce, o que contribui para casos de DHPN (REID, 2009).

O anti-M é um anticorpo natural irregular que reage melhor a 4°C, mas pode reagir ainda que fracamente a 37°C. Casos graves de DHPN devido a IgG anti-M também já foram descritos (REID, 2009). O significado do anti-M em transfusões é questionável, apesar de terem sido descritas ocorrências de reações transfusionais por anticorpos ativos a 37°C. Além disso, autoanticorpos anti-M foram relatados em anemias hemolíticas (FARIA et al., 2012).

A prevalência de anti-Di^a de 11,8%, não pode ser comparada com a literatura, pois os trabalhos avaliados (GARG; SHARMA; SINGH, 2014; KAUR et al., 2017; MYHRE; GREENWALT; GAJEWSKI, 1965; WINTERS et al., 2001) não apresentaram resultados quanto a presença de anticorpos da especificidade anti-Di^a na população de doadores estudada.

A alta prevalência desse anticorpo em uma população de doadores não é algo esperado, pois este anticorpo, normalmente de classe IgG, está relacionado a transfusões ou gestações, como descrito por Cruz e colaboradores (CRUZ et al., 2011).

A incidência de antígeno Di^a se distribui em duas principais origens: os Indígenas e os Mongóis. Por ser característico de indivíduos descendentes de Mongóis, este antígeno é considerado um marcador antropológico (FIGUEROA, 2013). No presente trabalho, não foi possível avaliar etnicamente a população estudada haja vista que esta informação não é questionada pela instituição, não constando nos dados compilados.

Anticorpos anti-Di^a podem ativar o sistema complemento e causar hemólise *in vitro*, podem causar RHA e RHT severas, bem como de DHPN. Por esse motivo, a pesquisa de anticorpos em populações consideradas com alta incidência do antígeno Di^a na população é importante (FIGUEROA, 2013).

O achado de alta prevalência de anti-Di^a em homens abaixo de 40 anos de idade, que apresentam baixas chances de aloimunização por transfusão e não tem histórico de gestação induz a suspeita de um provável IgM de origem natural. Não há dados na literatura que suportem esta hipótese. A convocação dos doadores com anti-Di^a para a verificação do histórico de transfusão é importante para apoiar a hipótese de anti-Di^a de origem natural.

Dentre os demais anticorpos identificados não foi possível identificar diferenças significativas na comparação entre sexo e faixa etária.

As associações de anticorpos obtidas no levantamento deste trabalho são resultado de identificações de uma ou mais doações de um mesmo doador. Em alguns casos, os resultados de doações recorrentes do mesmo doador não foram coincidentes. Em outros casos, os resultados obtidos com aglutinação em grande parte das células do painel chamavam a atenção para a presença de diversos anticorpos, porém sem nenhum procedimento de confirmação.

Quanto maior o número de especificidades encontradas no soro de um mesmo indivíduo, maior a dificuldade de encontrar concentrados de hemácias compatíveis para transfusão, considerando que os mesmos procedimentos realizados para as amostras de doador são executados em amostras de receptores a garantia de um resultado correto se torna imprescindível.

Uma associação importante relatada foi a anti-D + anti-C (n=19, 0,5%), que pode mascarar a existência do anti-G, anticorpo gerado contra o antígeno composto G. Quando da realização da IAI, não se pode distinguir o anti-G da associação anti-D + anti-C; porém, testes complementares podem ser interessantes em casos específicos de mulheres em idade fértil (RIKABI, MD et al., 2003), cujo número no presente estudo foi de 8 (com idade menor a 40 anos). O esclarecimento da existência de anti-G ou anti-D + anti-C pode ser determinante frente a escolha de imunoprofilaxia de anti-D, prática iniciada nos anos 70 que consiste na infusão de anticorpos IgG anti-D, no intuito da destruição imediata das hemácias fetais presentes na circulação da mãe, evitando assim o contato e a aloimunização materna (MCBAIN; CROWTHER; MIDDLETON, 2015).

A maioria dos anticorpos identificados na população de doadores estudados são considerados clinicamente significativos. Embora a maior importância relacionada à saúde do doador viria frente a iminência de transfusão, não se pode descartar o risco gestacional, considerando que 272 indivíduos estudados são mulheres. As características dos anticorpos de sistemas sanguíneos implicam em diferenças em sua importância transfusional (HARMENING, 2015). A distribuição de aloanticorpos de acordo com o sexo e a importância transfusional (HARMENING, 2015) (REID, 2012) estão detalhados na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição de aloanticorpos de acordo com o sexo e a importância transfusional.

Especificidade	Masculino	Feminino	Imunoglobulina	RHA, RHT	DHPN
anti-D	12	71	IgG, IgM	Sim	Sim
anti-M	24	31	IgM	Não	Não
anti-K	14	30	IgG, IgM	Sim	Sim
anti-E	6	36	IgG, IgM	Sim	Sim
anti-Di^a	15	27	IgG	Sim	Sim
anti-Le^a	6	8	IgM	Não	Não
anti-S	1	7	IgG	Sim	Sim
anti-C	1	3	IgG, IgM	Sim	Sim
anti-c	0	4	IgG, IgM	Sim	Sim
anti-Fy^a	1	3	IgG	Sim	Sim
anti-Jk^a	0	2	IgG, IgM	Sim	Sim
anti-Lu^a	1	1	IgM	Sim	Sim
anti-Jk^b	0	1	IgG, IgM	Sim	Sim
anti-N	0	1	IgM	Não	Não

A conduta em relação aos doadores de sangue com PAI positiva não está definida na legislação vigente no Brasil. Algumas instituições brasileiras realizam este procedimento sob protocolos próprios. A definição da prevalência e especificidade de aloanticorpos em doadores de sangue em diferentes instituições no Brasil pode indicar a necessidade de um protocolo que defina a conduta frente ao doador com objetivo de proteção do doador de sangue e otimização do serviço de hemoterapia em relação às coletas de sangue realizadas.

CONCLUSÕES

6. Conclusões

Foram identificados 474/155.834 (0,3%) doadores com PAI positiva, dos quais 358 doadores apresentaram IAI conclusiva.

Dentre os 358 doadores com IAI conclusiva, os anticorpos identificados com maior frequência pertencem ao sistema Rh, anti-D (23%; n= 83), anti-E (11,7%; n=42), anti-D + anti-C (5,2%; n=19), anti-C (1,1%; n= 4) e anti-c (1,1%; n= 4); sistema Kell, anti-K (12,2%; n=44), sistema MNS, anti-M (15%; n= 55), anti-N (0,27%; n= 1) e anti-S (2,2%; n= 8); sistema Diego, anti-Di^a (11,7%; n= 42); e sistema Lewis, anti-Le^a (3,9%; n= 14). Foram detectadas associações de diferentes anticorpos em 14,8% (n= 48) dos indivíduos.

A avaliação da prevalência dos aloanticorpos em doadores de acordo com o sexo e a faixa etária, revelou que a presença de anti-D e anti-M foi significativamente maior nos doadores do sexo feminino comparados ao sexo masculino, e a presença de anti-M e anti-Di^a foi significativamente maior nos doadores com idade abaixo de 40 anos comparados aos doadores acima ou igual a 40 anos.

Entre os doadores homens, a prevalência da especificidade anti-Di^a foi significativamente maior nos doadores homens com idade menor de 40 anos comparados aos doadores acima ou igual a 40 anos. O resultado obtido induz a suspeita de um provável IgM de origem natural considerando que esta população apresenta baixa chances de aloimunização por transfusão e não tem histórico de gestacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referências Bibliográficas

- ALVES, V. M. **Frequência de Aloanticorpos Irregulares Antieritrocitários em Receptores de Concentrados de Hemácias Atendidos com Emergências Médicas e/ou com Doenças Agudas no Hospital de Clínicas da UFTM.** [s.l.] UNiversidade Federal do Triângulo Mineiro, 2010.
- ANVISA/MINISTÉRIO DA SAÚDE. Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil. p. 74, 2015.
- BARROS, C.; WAKIM, V. L.; CASTILHO, L. Avaliação de reagentes anti-D na detecção dos antígenos D fraco e D parcial. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 4, p. 269–274, 2006.
- BATISSOCO, A. C.; NOVARETTI, M. C. Z. Aspectos moleculares do Sistema Sangüíneo ABO. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 1, p. 47–58, 2003.
- BIO-RAD. LISS/Coombs: **Indirect and direct antiglobulin test**, 2013a. Disponível em: <https://www.bio-radsecretarea.com/documents/all/pdfs/B004014_50531_02.13_GEFISP.pdf>
- BIO-RAD. **DiaCell I + II Red cell reagents for antibody screening**, 2013b. Disponível em: <https://www.bio-radsecretarea.com/documents/all/pdfs/B109796_10.13_GEFISP.pdf>
- BIO-RAD. **DiaPanel**, 2013c. Disponível em: <https://www.bio-radsecretarea.com/documents/all/pdfs/B109900_45241_10.13_GEFISP.pdf>
- BRASIL. Portaria de Consolidação nº 5. p. 222–349, 2017.
- CABRAL, A. C. V et al. Transfusão Intra-uterina na Isoimunização Materna pelo Fator Rh. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 23, n. 5, p. 299–303, 2001.
- CALLERA, F. et al. Descriptions of acute transfusion reactions in a Brazilian Transfusion Service. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 26, n. 2, p. 78–83, 2004.
- CASTILHO, L.; PELLEGRINO, J.; REID, M. E. **Fundamentos de Imuno-hematologia**. 1º ed. São Paulo: Atheneu, 2015.
- CHOU, S. T. et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. **Blood**, v. 122, n. 6, p. 1062–1071, 2013.
- COMBS, M. R. . Lewis blood group system review. **Immunohematology**, v. 25, n. Supplement, p. 112–118, jul. 2009.
- CORRÊA, M. D. et al. **Noções práticas de Obstetrícia**. 14º ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2011.

- CRUZ, R. et al. Prevalence of erythrocyte alloimmunization in polytransfused patients. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 9, n. 2, p. 173–178, 2011.
- DENOMME, G. A. Kell and Kx blood group systems. **Immunohematology**, v. 31, p. 14–19, 2015.
- ERIKSTEIN, B. S.; HAGEN, K. G.; HERVIG, T. RBC alloantibody prevalence and specificity in a Western Norwegian tertiary hospital. **Transfusion Medicine**, 2018.
- FARIA, M. A. et al. Molecular analysis of the GYPB gene to infer S, s, and U phenotypes in an admixed population of Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 34, n. 3, p. 212–216, 2012.
- FIGUEROA, D. The Diego blood group system: a review. **Immunohematology**, v. 29, n. 2, p. 73–81, 2013.
- FRAZIER, S. K. et al. 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.
- G. L. DANIELS et al. International Society of Blood Transfusion Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. **Vox sanguinis**, v. 87, p. 304–3016, 2004.
- GAMBERO, S. et al. Frequência de hemolisinas anti-A e anti-B em doadores de sangue do Hemocentro de Botucatu. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 1, p. 28–34, 2004.
- GARG, N.; SHARMA, T.; SINGH, B. Prevalence of irregular red blood cell antibodies among healthy blood donors in Delhi population. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 50, n. 3, p. 415–417, 2014.
- GIBLETT, E. R. Blood group alloantibodies: an assessment of some laboratory practices. **Transfusion**, v. 17, n. 4, p. 299–308, 1977.
- GIRELLO, A. L.; KÜHN, T. I. B. DE B. **Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária**. 4º ed. São Paulo: SENAC, 2016.
- HABETS, T. H. P. M. et al. The development of D antibodies after D-mismatched kidney transplantation in a setting of reduced immunosuppression. **Transfusion**, v. 58, n. 1, p. 100–104, 2018.
- HAMILTON, J. R. Kidd blood group system: a review. **Immunohematology**, v. 31, n. 3, p. 29–35, 2015.
- HARMENING, D. M. **Técnicas Modernas em Banco de Sangue e Transusão**. 4º ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.
- HENDRICKSON, J. E.; TORMEY, C. A. Understanding red blood cell alloimmunization

- triggers. **Hematology**, v. 2016, n. 1, p. 446–451, 2016.
- JENS, E.; PAGLIARINI, T.; NOVARETTI, M. C. Z. Sistema de grupo sanguíneo Duffy: biologia e prática transfusional. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 2, p. 110–119, 2005.
- KAUR, D. et al. Erythrocyte alloimmunization and autoimmunization among blood donors and recipients visiting a tertiary care hospital. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 3, p. EC12-EC15, 2017.
- KOURY, J. P. Reflexão. In: **Conexão II (Feira do Poeta)**. 1º ed. Curitiba: Nogue, 2016. p. 55.
- MARSH, W. L.; EHRICH, C. C. The duffy blood group system: A review of recent developments. **Immunohematology**, v. 26, n. 2, p. 51–56, 2010.
- MARTINS, M. L. et al. Uso da genotipagem de grupos sanguíneos na elucidação de casos inconclusivos na fenotipagem eritrocitária de pacientes atendidos na Fundação Hemominas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 4, p. 252–259, 2009.
- MARTINS, P. R. J. et al. Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 4, p. 272–76, 2008.
- MATTOS, L. C. Duffy : um sistema de grupos sanguíneos com considerável complexidade. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 27, n. 2, p. 79–82, 2005.
- MCBAIN, R. D.; CROWTHER, C. A.; MIDDLETON, P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 9, n. 2, p. CD000020, 2015.
- MYHRE, B. A.; GREENWALT, T. J.; GAJEWSKI, M. INCIDENCE OF IRREGULAR ANTIBODIES OCCURRING IN HEALTHY DONOR SERA. **Transfusion**, v. 5, n. 4, p. 350–4, 8 jul. 1965.
- NARDOZZA, L. M. M. et al. 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.
- NOVARETTI, M. C. Z.; DORLHIAC-LLACER, P. E.; CHAMONE, D. A. F. Estudo de grupos sanguíneos em doadores de sangue caucásios e negróides na cidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 1, p. 23–32, 2000.
- OLIVEIRA, M. B. S. C.; RIBEIRO, F. C.; VIZZONI, A. G. **Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia**. Rio de Janeiro: [s.n.].
- REID, M. E. MNS blood group system: a review. **Immunohematology**, v. 25, n. 3, p. 95–

101, 2009.

REID, M. E.; LOMAS-FRANCIS, C.; OLSSON, M. L. **The Blood Group Antigen**. 3° ed. [s.l.] Academic Press, 2012.

RIKABI, MD, N. et al. Is It Really Anti-D and Anti-C or Is It Anti-G? **Laboratory Medicine**, v. 34, n. 3, p. 193–196, 2003.

SCHMIDT, L. C. et al. Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma in an admixed Brazilian population. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 1, p. 799–805, 2014.

SILVA, C. R. G.; JORGE, A. O.; HIRTSCHE, I. M. Aloanticorpo anti-Diego (a) em gestante Anti-Diego (a) alloantibody in pregnant. **Bras. Hematol. Hemoter**, v. 26, n. 4, p. 285–287, 2004.

SOFTWARE, G. **QuickCalcs**. Disponível em:

<<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>>.

STEPHEN, J. et al. Identification, immunomodulatory activity, and immunogenicity of the major helper T-cell epitope on the K blood group antigen. **Blood**, v. 119, n. 23, p. 5563–5574, 2013.

VÁSQUEZ ROJAS, M. et al. Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 160–171, 2015.

WESTHOFF, S. T. C. AND C. M. The Rh and RhAG blood group systems. **Immunohematology**, v. 26, n. 4, p. 178–186, 2010.

WINTERS, J. L. et al. RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. **Transfusion**, v. 41, n. 11, p. 1413–20, nov. 2001.

YAMAMOTO, F. Review: ABO blood group system—ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes. **Immunohematology**, v. 20, n. 1, p. 3–22, 2004.

YU, L. C. et al. Molecular basis of the Kell-null phenotype: A mutation at the splice site of human KEL gene abolishes the expression of Kell blood group antigens. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 13, p. 10247–10252, 2001.

ZELINSKI, T. Erythrocyte band 3 antigens and the Diego blood group system. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 12, n. 1, p. 36–45, 1998.

ZHU, J.-Y.; LAN, J.-C.; LUO, H.-Q. Screening analysis of irregular antibodies from random donor population in Shaoguan area. **Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi**, v. 15, n. 3, p. 630–1, jun. 2007.

8. Anexos

8.1. Anexo 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IRREGULARES EM DOADORES DE SANGUE DO INSTITUTO PARANAENSE DE HEMOTERAPIA E

Pesquisador: Wallyd Kalluf Koury

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56094116.2.0000.5218

Instituição Proponente: INSTITUTO PARANAENSE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.677.411

Apresentação do Projeto:

Aloimunização é o nome dado à produção de anticorpos contra antígenos eritrocitários externos, estes anticorpos são considerados irregulares uma vez que sua existência não é esperada na circulação sanguínea de todos os indivíduos. Podem ter especificidades diversas, relacionadas aos sistemas de grupos sanguíneos conhecidos. A detecção destes anticorpos no sangue do doador e receptor está diretamente relacionada à qualidade e segurança transfusional.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar o perfil imuno-hematológico referente à presença de anticorpos irregulares em doadores de sangue do Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia no período de outubro de 2008 a dezembro de 2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios estão dentro das normas 466/12 por se tratar de um estudo em bancos de dados, onde não haverá novas coletas, bem como os benefícios se encontram dentro dos parâmetros estabelecidos para uma melhora na qualidade de vida do sujeito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem sua importância na medida em que contribui para a melhora de serviços e qualidade de vida.

Endereço: Rua João Scuissato, nº 01, Prédio José Barros 1º andar - Sala 230
Bairro: Santa Quitéria **CEP:** 80.310-310
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3219-4282 **Fax:** (41)3258-2200 **E-mail:** cep@uniandrade.br

Continuação do Parecer: 1.677.411

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todo os termos foram apresentados, que possibilitam a análise da pesquisa.

Recomendações:

Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há recomendações

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado após análise do parecer do relator cada este, e reforça que o pesquisador encaminha para este CEP o relatório final após ter concluído a pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_700212.pdf	26/04/2016 12:54:11		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.pdf	26/04/2016 12:52:25	Wallyd Kalluf Koury	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLEAssinada.pdf	26/04/2016 12:52:04	Wallyd Kalluf Koury	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaKoury26042016.pdf	26/04/2016 12:51:48	Wallyd Kalluf Koury	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 14 de Agosto de 2016

Assinado por:
Dalton Tadeu Reynaud dos Santos
(Coordenador)

Endereço: Rua João Scuissiato, nº 01, Prédio José Barros 1º andar - Sala 230
Bairro: Santa Quitéria CEP: 80.310-310
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3219-4282 Fax: (41)3259-2200 E-mail: cep@uniandrade.br

8.2. Anexo 2

Tabela 6. Associações de aloanticorpos.

Associação	Frequência
anti-c + anti-E + anti-K + anti-Le^a	1
anti-C + anti-M	1
anti-D + anti-C + anti-Di^a	1
anti-D + anti-C + anti-K	1
anti-D + anti-C + anti-Le^a	1
anti-D + anti-Di^a	1
anti-D + anti-E	1
anti-Di^a + anti-Le^a	1
anti-E + anti-c + anti-Le^a	1
anti-E + anti-Di^a	1
anti-E + anti-Fy^a	1
anti-E + anti-K	1
anti-E + anti-K + anti-Di^a	1
anti-E + anti-S	1
anti-E + anti-c	1
anti-Fy^a + anti-Le^a	1
anti-Fy^a + anti-Le^a + anti-K	1
anti-K + anti-c	1
anti-K + anti-Fy^b + anti-M	1
anti-K + anti-Le^a	1
anti-Fy^a + anti-Le^a + anti-K	1
anti-K + anti-c	1
anti-K + anti-Fy^b + anti-M	1
anti-K + anti-Le^a	1
anti-K + anti-M	1
anti-K + anti-M + anti-Le^a + anti-S + anti-Di^a	1
anti-K + anti-M + anti-S	1
anti-Le^a + anti-Di^a	1
anti-Le^a + anti-M	1
anti-S + anti-Di^a	1
anti-S + anti-K + anti-Le^a	1
anti-S + anti-Le^a	1