



CURSO DE BIOMEDICINA

GABRIELLA KAYLANE ALMEIDA MIRANDA

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IRREGULARES EM
PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS**

SINOP/MT

2024

CURSO DE BIOMEDICINA

GABRIELLA KAYLANE ALMEIDA MIRANDA

**PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IRREGULARES EM
PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Biomedicina, do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Silmara A. Bonani de Oliveira

SINOP/MT

2024

CURSO DE BIOMEDICINA

GABRIELLA KAYLANE ALMEIDA MIRANDA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina – do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em:

Professor(a) Orientador(a): Silmara A. Bonani de Oliveira
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a): Silmara A. Bonani de Oliveira
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE
Coordenadora do Curso de Biomedicina

SINOP/MT

2024

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por sempre estar junto de mim, sem ele eu não sou nada!

Agradeço aos meus pais André e Fernanda que não medem esforços para me ajudar, e por terem me proporcionado uma educação de qualidade.

Ao meu namorado, por estar ao meu lado em absolutamente todos os momentos, ouvindo e acalmando pacientemente minhas ansiedades. Obrigada por sonhar junto comigo.

Agradeço também às minhas amigas de graduação, estamos juntas desde o começo compartilhando tantos momentos de estudos para provas, seminários, trabalhos, projetos, apresentações. Eu definitivamente não teria conseguido chegar até aqui sem ajuda e apoio de vocês, obrigada pelo companheirismo, pelas risadas, pelos choros, por tudo.

Agradeço também à minha orientadora Silmara pelos conselhos e paciência não somente durante a elaboração deste trabalho mas desde as disciplinas. Obrigada por me mostrar a Imunohematologia, é linda.

Obrigada também a todos os docentes que fizeram parte da minha formação acadêmica. E por fim, agradeço à Universidade Unifasipe de Sinop e aos que fazem parte dessa instituição para que o ensino superior continue sendo de ótima qualidade.

Miranda, Gabriella. A Prevalência de Anticorpos Irregulares em pacientes Politransfundidos. 2024. 44 páginas.

Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE

RESUMO

Os anticorpos anti-hemácias são produzidos em resposta a epítomos presentes nas células vermelhas do sangue e são classificados como irregulares quando surgem no plasma após exposição a gestação ou transfusão incompatíveis, conhecidos como aloanticorpos, e como regulares quando não requerem exposição prévia aos antígenos eritrocitários, como os anticorpos naturais do sistema ABO. A terapia transfusional é amplamente usada na prática clínica, especialmente em pacientes com doença falciforme, talassemia, leucemia, entre outras condições hematológicas, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade e mortalidade associadas a essas doenças. Contudo, como em outras intervenções médicas, podem surgir complicações, como reações hemolíticas, formação de anticorpos contra o sangue doado, risco de transmissão de doenças infecciosas, entre outras. Pacientes submetidos a transfusões frequentes, também conhecidos como politransfundidos, estão particularmente suscetíveis a reações transfusionais hemolíticas agudas ou tardias devido à presença de anticorpos aloimunes. Na medicina transfusional, os sistemas de grupos sanguíneos mais relevantes incluem ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, MNS e Diego, e a pesquisa e identificação de anticorpos irregulares são essenciais para garantir a segurança dos procedimentos transfusionais e reduzir a incidência de aloimunização, além de possibilitar a identificação de fenótipos raros. No entanto, os estudos nessa área enfrentam dificuldades devido ao grande número de antígenos eritrocitários, que atualmente ultrapassam 300, sua diversidade estrutural e, principalmente, a natureza multifatorial da aloimunização, influenciada por fatores genéticos e ambientais. O trabalho teve como objetivo desenvolver um estudo sobre a prevalência de anticorpos irregulares em pacientes politransfundidos. Com objetivos específicos Descrever aos Anticorpos Irregulares; Verificar a prevalência dos Anticorpos Irregulares; Apresentar os principais exames para o diagnóstico dos Anticorpos Irregulares; Apontar as complicações dos Anticorpos Irregulares em pacientes politransfundidos. Adotou-se como metodologia a pesquisa bibliográfica de caráter descritiva e exploratória.

PALAVRAS CHAVE: Anticorpos Irregulares; Grupos Sanguíneos; Imunidade; Transfusão.

ABSTRACT

Anti-erythrocyte antibodies are produced in response to epitopes present on red blood cells and are classified as irregular when they appear in the plasma after exposure to incompatible pregnancy or transfusion, known as alloantibodies, and as regular when they do not require prior exposure to erythrocyte antigens, such as the natural antibodies of the ABO system. Transfusion therapy is widely used in clinical practice, especially in patients with sickle cell disease, thalassemia, leukemia, among other hematological conditions, with the aim of improving quality of life and reducing morbidity and mortality associated with these diseases. However, as with other medical interventions, complications can arise, such as hemolytic reactions, formation of antibodies against the donated blood, risk of transmission of infectious diseases, among others. Patients undergoing frequent transfusions, also known as multi-transfused patients, are particularly susceptible to acute or delayed hemolytic transfusion reactions due to the presence of alloimmune antibodies. In transfusion medicine, the most relevant blood group systems include ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, MNS, and Diego, and the research and identification of irregular antibodies are essential to ensure the safety of transfusion procedures and reduce the incidence of alloimmunization, in addition to enabling the identification of rare phenotypes. However, studies in this area face difficulties due to the large number of erythrocyte antigens, which currently exceed 300, their structural diversity, and especially the multifactorial nature of alloimmunization, influenced by genetic and environmental factors. The objective of this work was to develop a study on the prevalence of irregular antibodies in multi-transfused patients. Specific objectives included describing irregular antibodies; verifying the prevalence of irregular antibodies; presenting the main tests for the diagnosis of irregular antibodies; and pointing out the complications of irregular antibodies in multi-transfused patients. The methodology adopted was a bibliographic research of descriptive and exploratory nature.

KEYWORDS: Blood Groups; Irregular Antibodies; Immunity; Transfusion.

LISTA DE IMAGENS E TABELAS

Imagem 1: Imunoglobulinas.....	17
Tabela 1: Principais sistemas de grupos sanguíneos.....	19
Tabela 2: Relação entre os tipos sanguíneos do sistema ABO e seus respectivos antígenos e anticorpos.....	20
Imagem 2: Representação esquemática do teste de Coombs direto.....	29
Imagem 3: Padrão de intensidade de reação em gel teste.....	29
Imagem 4: Esquematização do teste de Coombs indireto.....	30
Tabela 3: Aplicações do teste de antiglobulina indireto (TAI).....	31
Imagem 5: Sensibilização materna.....	33
Imagem 6: Representação da fisiopatologia DHPN.....	36
Tabela 4: Frequência de aloimunização pós transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo o grupo sanguíneo.....	37
Tabela 5: Ocorrência de aloimunização pós transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo a frequência de anticorpos irregulares dos grupos Rh, Kell, Duff, Kidd e MNS.....	38
Tabela 6: Frequência de aloimunização pós-transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo gênero, faixa etária, histórico gestacional e diagnóstico clínico.....	39

LISTA DE SIGLAS

GV	Glóbulos Vermelhos
AI	Anticorpos Irregulares
HEMOSM	Agencia Transfusional do Hemocentro Regional de Santa Maria
HLA	Antígeno de Histocompatibilidade
SCIELO	Scientific Eletronic Libraly Online
DHRN	A Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido
ANTI-D	Anticorpos anti-RH
PAI	Pesquisa de Anticorpos Irregulares
TAI/Coombs indireto	O Teste Indireto de Antiglobulina
TAD	Teste de Antiglobulina Direto
AGH	O Teste de Antiglobulina Humana
DHPN	A Doença Hemolítica Perinatal
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Justificativa	12
1.2 Problematização.....	13
1.3 Objetivos.....	14
1.3.1 Objetivo geral.....	14
1.3.2 Objetivos específicos.....	14
1.4 Procedimentos Metodológicos	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Imunidade Inata	15
2.2 Imunidade Adaptativa	15
2.3 Linfócitos B	16
2.4 Imunoglobulinas/Anticorpos	16
2.5 Considerações sobre os Anticorpos Irregulares	18
2.5.1 Sistema e Anticorpos ABO.....	19
2.5.2 Sistema e Anticorpos MSN	21
2.5.3 Sistema Rh e Anticorpos anti-Rh (anti-D)	22
2.5.4 Sistema e Anticorpos Kell	23
2.5.5 Sistema e Anticorpos <i>Lewis</i>.....	24
2.5.6 Sistemas e Anticorpos Duff.....	24
2.5.7 Sistemas e Anticorpos <i>Kidd</i>.....	25
2.5.8 Sistemas e Anticorpos Diego.....	25
2.6 Prevalência dos Anticorpos Irregulares	26
2.7 Identificação de Anticorpos Irregulares.....	27
2.8 Teste de Antiglobulina Direto (TAD).....	27

2.9 O Teste Indireto de Antiglobulina (TAI/Coombs indireto)	29
2.10 Teste de Antiglobulina Indireto é Frequentemente Utilizado:	31
2.10.1 Fenotipagem Eritrocitária	31
2.10.2 Pesquisa de Anticorpos Irregulares	31
2.10.3 Prova de Compatibilidade ou Prova Cruzada	32
2.10.4 Complicações dos Anticorpos Irregulares em Pacientes Politransfundidos	33
2.10.5 Patologia do Recém Nascido em decorrência a Sensibilização por Anticorpos Irregulares	33
2.11 Testes Laboratorias para detecção de DHPN e tratamento	36
2.12 Determinação da frequência de Anticorpos Irregulares Pós-transfusionais	37
3. Considerações Finais	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

O Sistema Sanguíneo mais relevante no campo da Transfusão é o ABO, o qual foi descoberto no começo do século XX pelo médico austríaco Karl Landsteiner. Landsteiner percebeu que havia aglutinação dos Glóbulos Vermelhos (GV) ao serem misturados com os soros de outras pessoas, devido à incompatibilidade entre os antígenos (chamados de "A", "B", "AB" e "O") encontrados nos GV e os anticorpos presentes no soro. Tanto os sistemas ABO quanto H são compostos por carboidratos e não são diretamente controlados pelos genes. Esses sistemas possuem antígenos com uma origem bioquímica em comum, que não são apenas encontrados na membrana dos GV, mas também em várias outras células, como a medula óssea, plaquetas, linfócitos, além de outros fluídos e secreções como saliva, leite e urina (DAMACENA et al., 2022).

O Sistema Imunológico está envolvido na defesa e manutenção do corpo, possui células e moléculas que ajudam a proteger e combater os microrganismos. A primeira linha de defesa contra microrganismos e substâncias nocivas é o Sistema Imunológico Inato. É composto por neutrófilos, células natural killer, macrófagos, células dendríticas, entre outros. O Sistema Imunológico adaptativo estuda os microrganismos que atacam nosso corpo para que sejam controlados de forma mais eficaz na próxima exposição. Suas principais células são os linfócitos B, linfócitos T e as APCs (células apresentadoras de antígenos) especializadas em apresentar um antígeno aos linfócitos T (ABBAS; LICHTMAN, 2007).

Quando o elemento é reconhecido como não compatível com o organismo, como no caso dos antígenos eritrocitários, ocorre a produção de Anticorpos Irregulares (AI) ou aloanticorpos como resposta específica do Sistema Imunológico, cuja principal função é eliminar o antígeno. Os antígenos dos grupos sanguíneos são estruturas de grande tamanho encontradas na superfície externa da membrana dos GV, herdadas geneticamente de um ou ambos os pais, podendo ser compostos por carboidratos, proteínas ou lipídios, sendo capazes de causar uma reação imunológica e interagir com anticorpos ou linfócitos previamente sensibilizados, em uma resposta patológica, primária ou secundária (FERREIRA; PAULA; 2015; DAMACENA et al., 2022).

A transfusão de sangue é uma terapia essencial utilizada para repor componentes do sangue, como glóbulos vermelhos, plaquetas, proteínas e fatores de coagulação, especialmente quando suas quantidades ou funções estão comprometidas. No entanto, as transfusões de sangue podem apresentar certos riscos. Portanto, é usado apenas quando pretendido bons resultados. Quando o paciente não consegue produzir sangue suficiente por conta própria é indicado a transfusão de sangue ou quando a vida do paciente estiver em perigo por conta de sangramento maciço devido a cirurgia ou lesões por exemplo, também é indicado (BONEQUINI, GARCIA, 2017).

O estudo tem como objetivo relatar a prevalência de anticorpos anormais, apresentar algumas complicações, e os principais exames utilizados para a identificação do mesmo, além de citar a importância do profissional biomédico nessa área.

1.1 Justificativa

No Brasil, o número total de doadores de sangue em 2018 foi de 60% do sexo masculino e 40% do sexo feminino. No Rio Grande do Norte, essa primazia foi mantida, atingindo 284% de doadores do sexo masculino. Portanto, é necessário desenvolver o trabalho de conscientização das mulheres, para aumentar significativamente o número de doações de sangue. O fenótipo da Bolsa de Sangue é um dado muito importante no momento da Transfusão, pois caracteriza a frequência e a distribuição dos antígenos em doadores de sangue de diferentes grupos. Em estudos realizados consta que a Europa Continental é a que apresenta o maior número de doações de mulheres, enquanto no contexto global os homens se destacam pelo maior número de doações (CAVALCANTE, 2022).

A aloimunização ocorre quando o receptor produz os antígenos localizados nas hemácias do doador. Em estudo prospectivo sobre imunidade alogênica em pacientes com doença aguda e/ou atendidos em emergência médica, os escritores descreveram que conforme superior for o número de transfusões realizadas, mais o organismo fica sensível à produção de anticorpos. Com o exposto, a transfusão de sangue pode levar a complicações imunológicas e aloimune, com prevalência global de 18 a 36%, aumentando assim as morbidades do paciente. Segundo o Ministério da Saúde, em 2020, o Brasil teve aproximadamente 3,5 milhões de pessoas que fizeram transfusão de sangue ao ano (SILVA; FERREIRA, 2021).

Na pesquisa realizada em 2020 do perfil de AI identificados em paciente do hospital São Lucas da PUCRS, foram 275 tentativas de identificação sendo 209 AI isolados, sendo eles 60% identificados e 40% precisando de teste para identificação total (WINCKLER, 2020).

Com base na investigação feita em 2021 de AI realizada em pacientes atendidos na Agência Transfusional do Hemocentro Regional de Santa Maria (HEMOSM) sob a temporada

de Pandemia do COVID-19, houve 15 pacientes com resultados. Os resultados do teste de Anticorpos Irregulares (PAI) foram positivos no HEMOSM, 10 mulheres e 5 homens. Os anticorpos não puderam ser determinados em 4 pacientes porque o auto monitoramento e/ou testes diretos de Coombs mostraram resposta positiva, situações que complicam a identificação de AI (LIMA et al., 2021).

1.2 Problematização

A imunidade halogênica devido à relação entre anticorpos e antígenos de GV em reações transfusionais causa consequências negativas para receptores de transfusões repetidas, como por exemplo: impulso do risco de reações hemolíticas induzidas por transfusão, diminuição do número de concentrados de GV compatíveis para infusões subsequentes, destruição de GV Halogênicos, destruição de GV autólogos e danos nos tecidos transplantados (LARA; RAMOS; SILVA, 2022).

A imunidade do paciente aumenta durante a Transfusão à medida que novos anticorpos são formados, fazendo-se progressivamente mais difícil encontrar hemocomponentes compatíveis. O processo alogênico eritropoiético limita a disponibilidade de GV compatíveis para futuras transfusões, podendo ocorrer risco de hemólise tardia e hipertensão grave. A imunidade alogênica pode estar relacionada com determinados factores, nomeadamente: número de transfusões, idade do paciente, condição médica subjacente, diferenças antigénicas entre receptor e doador, doenças subjacentes, Antigeno de Histocompatibilidade (HLA) (SILVA; FERREIRA, 2021).

Com o avanço da tecnologia e o aumento da expectativa de vida, nas doenças crónico-degenerativas houve um agravamento no número e de procedimentos cirúrgicos mais complexos, que exigem mais transfusão de sangue, o qual tem ampliado a frequência de anticorpos antieritrocíticos não-ABO (LARA; RAMOS; SILVA, 2022).

Anticorpos Irregulares (AI) de Glóbulos Vermelhos (GV) são anticorpos que não ocorrem naturalmente. Isso significa que para que um indivíduo desenvolva anticorpos dessa natureza ele deve ter sido exposto a um antígeno que seus GV não expressam. O fenómeno do desenvolvimento de anticorpos é denominado sensibilização e é importante na transfusão clínica, principalmente em pacientes que recebem múltiplas transfusões, pois causa incompatibilidade sanguínea impedindo a transmissão de GV com os antígenos que os anticorpos têm como alvo (LORENTZ et al., 2021). Diante do exposto estudo busca responder: Quantas pessoas no mundo precisam de transfusão sanguínea?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Desenvolver um estudo sobre a prevalência de anticorpos irregulares em pacientes politransfundidos.

1.3.2 Objetivos específicos

- Descrever aos Anticorpos Irregulares;
- Verificar a prevalência dos Anticorpos Irregulares;
- Apresentar os principais exames para o diagnóstico dos Anticorpos Irregulares;
- Apontar as complicações dos Anticorpos Irregulares em pacientes politransfundidos.

1.4 Procedimentos Metodológicos

Conforme estabelecido os requisitos anteriores, definiu-se o método para o desenvolvimento deste trabalho. Foi adotada como metodologia a pesquisa bibliográfica de natureza descritiva e exploratória, que de acordo com Sousa; Oliveira; Alves (2021) a pesquisa bibliográfica é a investigação ou avaliação de trabalhos publicados com base na teoria que orientará o trabalho científico, exigindo dedicação, pesquisa e análise por parte do pesquisador que realizará o trabalho científico e visando a coleta e análise de textos publicados.

A pesquisa descritiva expõe características de um determinado fenômeno, população, ou de uma experiência. A pesquisa exploratória tem por finalidade reunir informações a respeito do objetivo, onde dispensa a busca de fontes primárias, utilizando-se apenas das fontes secundárias (GOMES, 2019).

Assim, teve o levantamento desta pesquisa realizado a partir de livros, artigos científicos e periódicos especializados, materiais já publicados em fontes como: o Google Acadêmico, *Scientific Electronic Libraly Online* (SciELO) e PubMed, com marco temporal entre 2002 a 2022. O critério de inclusão envolveu a consideração de pesquisas que abordassem o tópico, publicados em português, em formatos de artigos, dissertações e teses, com o intuito de oferecer este artigo da forma mais adequada aos leitores.

O estudo buscou responder quantas pessoas no mundo apresentam AI após transfusão sanguínea e quantas pessoas precisam de transfusão sanguínea, possui como palavras chaves: Anticorpos Irregulares, Transfusão, Imunidade, Grupos Sanguíneos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Imunidade Inata

A imunidade inata exibe uma resposta rápida e estereotipada a alguns estímulos significativos, mas limitado. É interpretado por barreiras biológicas, físicas e químicas especializadas e solúveis, presente em todas as pessoas, independentemente do contato ou exposição prévia a imunógenos ou agentes agressivos, e permanece qualitativa ou quantitativamente após a exposição (CRUVINEL et al., 2010).

Os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK) são as principais células envolvidas na imunidade inata. Entre os mecanismos mais importantes dessa resposta imune estão a fagocitose, a liberação de mediadores inflamatórios, a ativação de proteínas do sistema complemento e a produção de proteínas na fase aguda, incluindo citocinas e quimiocinas. São intensificados por estímulos específicos, representado por estruturas moleculares onipresentes como em microorganismos, mas não em humanos (CRUVINEL et al., 2010; COELHO, CASTELO et al., 2009).

2.2 Imunidade Adaptativa

A imunidade específica, também conhecida como imunidade adquirida ou adaptativa, é um tipo de mecanismo que proporciona uma resposta imune mais precisa e especializada de defesa do hospedeiro estimulado por patógenos, sempre específico dos microrganismos que o estimularam, e ocorrendo de maneira específica após algum tempo da exposição ao antígeno. No primeiro contato (resposta primária) a resposta é mais demorada, na resposta secundária após o segundo encontro com o mesmo antígeno a reação ocorre de maneira mais rápida e mais intensa, devido aos aspectos desse tipo de imunidade (KATAGIRI; VALADARES, 2012).

A imunidade adaptativa apresenta os linfócitos B e T como suas principais células. Os linfócitos T são caracterizados por reconhecer antígenos proteicos, chamados peptídeos, no

complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Os linfócitos B são caracterizados pelo reconhecimento de vários tipos diferentes de moléculas, como proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos e lipídios. Essas células expressam anticorpos em suas membranas, responsáveis pelo reconhecimento de antígenos na superfície dos patógenos (VELOSO et al., 2022).

2.3 Linfócitos B

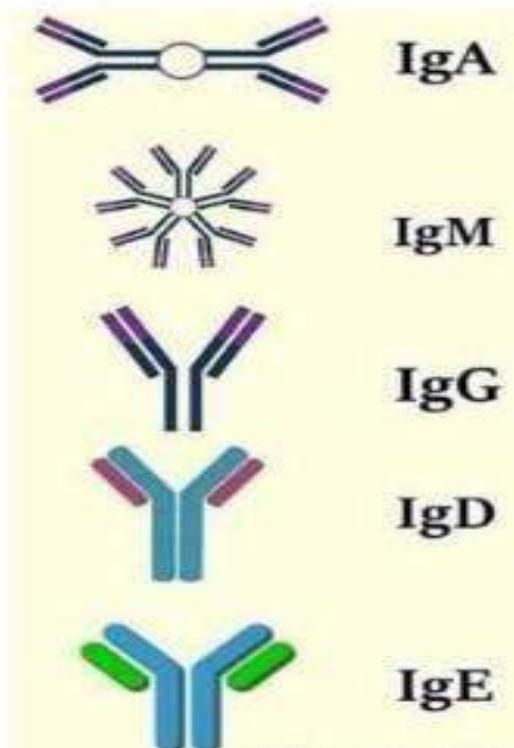
O linfócito B é produzido inicialmente no saco vitelino, depois, durante a vida fetal, no fígado e enfim na medula óssea. Se diferenciarão em células B que permanecem na medula óssea à medida que amadurecem, e os linfócitos B maduros deixarão a medula e entrarão na circulação, migrando para órgãos linfoides complementares. As moléculas encarregadas pelo reconhecimento do antígeno nas células B são as imunoglobulinas de membrana, IgM e IgD (MESQUITA et al., 2010).

Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral, que se qualifica pela produção e liberação de imunoglobulinas que podem neutralizar ou mesmo eliminar os antígenos (Ag) a partir dos quais são produzidos. Para fazer isso, as células B devem estar ativadas, assim ocorre um procedimento de proliferação e classificação, levando à geração de células plasmáticas (plasmócitos) com capacidade produtiva de imunoglobulinas que têm uma forte afinidade pelo epítipo do antígeno que causa a reação. Os linfócitos B podem desempenhar o papel de células apresentadoras de antígenos, após o processamento do antígeno que está ligado ao seu receptor de superfície, o BCR (receptor de célula B). (MESQUITA et al., 2010; KATAGIRI; VALADARES, 2012).

2.4 Imunoglobulinas / Anticorpos

As imunoglobulinas são glicoproteínas excretadas pelas células plasmáticas em resposta a um estímulo específico. São divididas em cinco imunoglobulinas, cada uma com a sua estrutura, como mostra a imagem 1 (SENA et al., 2021).

Imagem 1: Imunoglobulinas.



Fonte: SENA et al., (2021).

Imunoglobulina A, também conhecida como IgA. Existem duas subclasses, IgA1 e IgA2. Pode ser encontrado no sangue ou em secreções como a saliva. Sua função é defender o organismo contra infecções, inicialmente adquiridas através da amamentação, onde os anticorpos da mãe são passados para o bebê. A IgA 1 é responsável por neutralizar substâncias tóxicas produzidas por microrganismos invasores. A IgA 2 servirá como primeira linha de defesa contra antígenos que entram no corpo através das membranas mucosas (VELOSO et al., 2022).

IgG também conhecida como Imunoglobulina G. É um anticorpo que funciona para proteger contra invasores microscópicos, como vírus, bactérias, produtos químicos e toxinas. É ativado mais tarde porque é mais eficaz contra doenças que o corpo já possui. Está em maior quantidade na corrente sanguínea, também tem outra função muito importante, quando uma mulher está grávida, ela é a única que pode proteger o bebê (ALTAIR, 2019).

Imunoglobulina M, conhecida como IgM. É um anticorpo (proteína de defesa) do sistema imunológico, tem estrutura pentamérica (pentâmero) é secretado nos linfócitos B e é usado para neutralizar agentes estranhos que entram no corpo, é o maior anticorpo e assim é secretado primeiro, sendo na fase aguda de infecção e tem baixa afinidade pelo antígeno (VELOSO et al., 2022; SENA et al., 2021).

Imunoglobulina D, conhecida como IgD, está presente no soro em quantidades muito pequenas, sua função não é totalmente esclarecida. A imunoglobulina E, conhecida como IgE,

desempenha um papel importante nas alergias, ativando um certo tipo de leucócitos, como basófilos, mastócitos e eosinófilos, produzem mediadores da reação alérgica (SOUSA, 2020).

2.5 Considerações sobre os Anticorpos Irregulares

São chamados de Anticorpos Irregulares porque não são permitidos que estejam presente no plasma do indivíduo. Frequentemente, aparecem mais tarde, após a Transfusão ou gravidez, nas quais antígenos de GV não autólogos aparecem após exposição ao Sistema Imunológico. Como não estão presentes nas hemácias do paciente, os epítomos presentes nos GV do doador são considerados incomuns no organismo e essa sensibilização incentiva a produção de imunoglobulinas direcionados contra esses epítomos. A presença de anticorpos anormais em pacientes que recebem múltiplas transfusões dificulta a coleta de concentrado de GV compatíveis e é capaz de levar a reações transfusionais imediatas (agudas) ou retardadas (SANTANDER., 2019; DAMACENA et al., 2022).

A maior parte dos conjuntos de grupos sanguíneos contém um fenótipo nulo no qual nenhum dos epítomos do sistema é apresentado nas células vermelhas do sangue. Esses fenótipos geralmente resultam de homozigose para inativar mutações que dificultam a formação de qualquer transcrição possível ou produtos proteicos. Modificações em genes que acometem outras proteínas são infrequentes e geralmente passam despercebidas, a menos que causem doenças. No entanto, a ausência proteínas de superfície dos GV podem levar à formação de anticorpos que podem ser reconhecidos e, em seguida, fornece informações sobre a função do tipo sanguíneo e proteínas associadas (DAMACENA et al., 2022).

Devido à frequência de antígenos na população e à alta imunogenicidade, além da capacidade de seus respectivos anticorpos causarem a destruição prematura das hemácias, os sistemas de grupos sanguíneos mais relevantes são: ABO, Rh, *Kell*, *Duffy*, *Kidd*, *Lewis*, MNS e Diego como mostra a tabela 1 que apresenta os principais sistemas de grupos sanguíneos mais importantes, dentre os 36 atualmente existentes. A seguir da imagem da tabela 1, será explicado cada um deles (ALVES 2022).

Tabela 1: Principais sistemas de grupos sanguíneos.

Número	Nome	Símbolo	Nome do Gene ISBT (HGNC)	Localização no cromossomo	Número de antígenos
001	ABO	ABO	ABO (ABO)	9q34.2	4
002	MNS	MNS	MNS (GYPA, GYPB, GYPE)	4q31.21	46
004	Rh	RH	RH (RDH, RHCE)	1p36.11	52
006	Kell	KEL	KEL (KEL)	7q33	32
007	Lewis	LE	LE (FUT3)	19p13.3	6
008	Duffy	FY	FY (DARC)	1q 21-q22	6
009	Kidd	JK	JK (SLC14A1)	18q 11-q12	3
010	Diego	DI	DI (SLC4A1)	17q21.31	22

Fonte: adaptado ALVES (2022).

2.5.1 Sistema e Anticorpos ABO

Os epítomos do sistema ABO (A, B, AB e A1) não estão presentes apenas nas membranas dos GV, mas também nos tecidos, fluídos corporais e outros tipos de células, como linfócitos e plaquetas, e células do corpo. Revestimento do estômago, por exemplo. Por esse motivo, na prática de transfusões, esse sistema é crucial e seus epítomos da mesma forma são antígenos de estado de semelhança (ALVES, 2022. LARA; RAMOS; SILVA, 2022).

Dado que os anticorpos do sistema ABO não são considerados anormais, constantemente se for necessária uma transferência de sangue ou transplante de órgãos, é extremamente importante ter em conta a pré-existência destes anticorpos no plasma. Caso seja realizado de forma inconsistente, os GV do doador serão destruídos quase imediatamente, a uma taxa de cerca de 1 ml de GV por minuto. Portanto, as Reações Transfusionais de sangue são muito graves, podendo causar até a morte do paciente. Rejeição imediata do transplante de órgãos é uma possibilidade significativa em casos de incompatibilidade ABO (ALVES, 2022).

O sistema ABO de grupos sanguíneos é caracterizado pela presença de antígenos A e/ou B nas hemácias e pelos anticorpos correspondentes no plasma. Indivíduos com sangue tipo A têm anticorpos anti-B, os com tipo B têm anticorpos anti-A, enquanto aqueles com tipo AB não têm esses anticorpos, e os com tipo O têm tanto anticorpos anti-A quanto anti-B. Durante uma transfusão sanguínea, os anticorpos presentes no plasma podem reagir com os antígenos nas hemácias do sangue transfundido, potencialmente causando reações adversas (TAMELINI, 2023).

Tabela 2: Relação entre os tipos sanguíneos do sistema ABO e seus respectivos antígenos e anticorpos:

TIPO SANGUÍNEO	ANTÍGENO (hemácias)	ANTICORPO (plasma sanguíneo)
A	Aglutinogênio A	Aglutinina Anti-B
B	Aglutinogênio B	Aglutinina Anti-A
AB	Aglutinogênio A Aglutinogênio B	-
O	-	Aglutinina Anti-A Aglutinina Anti-B

Fonte: Adaptado (TAMELINI, 2023).

Os anticorpos ABO estão presentes no soro e/ou plasma de indivíduos contra os antígenos que não possuem em suas hemácias. Esses anticorpos se formam naturalmente contra antígenos ausentes nas hemácias, sendo estimulados passivamente por bactérias que colonizam o trato intestinal desde o nascimento. Essas bactérias possuem açúcares semelhantes aos antígenos A e B, além de outros estímulos externos, tais como poeira e a ingestão de alimentos, que promovem a formação de anticorpos anti-A e/ou anti-B, classificados como naturais e regulares (de ocorrência regular e estímulo natural), geralmente compostos de IgM e IgG (GIRELLO, KUHN, 2002).

Anticorpos anti-A e/ou anti-B imunes, principalmente IgG, podem surgir por heteroimunização (infecções bacterianas intestinais, soros antidiftéricos ou tetânicos de origem animal/bacteriana) e aloimunização por gestação ou transfusão incompatível com ABO. Entre 3 e 6 meses de idade, pequenas quantidades de anticorpos já podem ser encontradas, com produção máxima entre 5 e 10 anos. Depois dos 65 anos, o nível desses anticorpos diminui, dificultando sua identificação por meio da prova reversa. Portanto, não é recomendada a prova reversa para fenotipagem ABO em recém-nascidos (SANTANDER, 2019).

Os anticorpos naturais ABO reagem melhor a 4 °C, podendo também ter atividade a 37 °C. Os anticorpos anti-A1 têm baixa amplitude térmica (pouco ou não ativos a 37 °C) e não têm importância clínica. Tanto os anticorpos ABO da classe IgM quanto os da classe IgG podem ativar o complemento, causando hemólise intravascular em transfusões incompatíveis, o que pode ser fatal. A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) por incompatibilidade ABO ocorre entre mães do grupo O e filhos dos grupos A e/ou B, sendo menos grave que a incompatibilidade por Rh, com sintomas e evolução geralmente menos acentuados (GIRELLO, KUHN, 2002).

Os anticorpos anti-A e anti-B de indivíduos dos grupos B e A, respectivamente, são principalmente da classe IgM, com uma pequena quantidade de IgG. Os anticorpos anti-AB de indivíduos do grupo O pertencem à classe IgG e podem estar presentes em altas concentrações.

Recém-nascidos de mães do grupo O têm maior probabilidade de desenvolver doença hemolítica do recém-nascido devido à incompatibilidade ABO (SILVA, 2011).

Deve-se estar atento ao conceito de doador e receptor universal. Indivíduos do grupo O têm anticorpos anti-A, anti-B e anti-AB no soro/plasma. Ao doar sangue para indivíduos de outros grupos, mesmo que seja concentrado de hemácias, uma quantidade de plasma estará presente. Se a concentração das aglutininas for alta (acima de 1/100, no chamado "doador O perigoso"), pode ocorrer reação transfusional (TAMELINI, 2023).

2.5.2 Sistema e Anticorpos MSN

Os epítomos M e N estão agregados à uma glicoproteína chamada MN-sialoglicoproteína (MNSGP) ou Glicoforina A (GPA). Se distinguem unicamente em apenas por dois aminoácidos. São detectados na 9ª semana da gestação e estão bem evoluídos ao nascimento. Os epítomos U, S e s estão localizados na glicoforina; os antígenos S e s se diferenciam em uma troca de aminoácidos (S – metionina e s – treonina) (LARA; RAMOS; SILVA, 2022; DAMACENA, 2022).

O Anti-M é uma imunoglobulina relativa e é em grande parte do tipo IgM. Exemplos de reações a 37°C são raros e podem provocar Reações Transfusionais Hemolíticas. O Anti-N é raro e não porta significado clínico. Anti-S e anti-s são frequentemente IgG, tanto um quanto o outro estão raramente associados a Reações Transfusionais Hemolíticas e (DHFRN) Doença Hemolítica do feto e recém-nascido (LARA; RAMOS; SILVA, 2022).

Os antígenos M/N e S/s são opostos. Exibem uma resposta dependente da dose, demonstrando maior afinidade com hemácias de indivíduos que são homozigotos para o gene em questão. Normalmente, os antígenos M, N, S e s são destruídos por tratamento com enzimas proteolíticas, com exceção de S, s e N, que são resistentes à tripsina. Às vezes, o antígeno S não é totalmente degradado pelo tratamento com ficina ou papaína. (GIRELLO, KUHN, 2002).

Os anticorpos MNS têm diferentes significados clínicos. O Anti-M normalmente é um anticorpo natural e irregular, que reage melhor a 4°C, mas pode reagir fracamente a 37°C. São em sua maioria da classe IgM, mas muitos apresentam associação IgG + IgM. Normalmente, os anticorpos da classe IgM não ativam o complemento, mas podem causar reações hemolíticas agudas e tardias. Raramente estão associados à doença hemolítica do recém-nascido (DHRN). Geralmente, o anti-M não é clinicamente significativo na transfusão, mas sua atividade pode ser aumentada com o uso de albumina ou em meios de pH reduzido (SANTANDER, 2019).

O anticorpo Anti-N possui características sorológicas similares ao Anti-M, embora seja menos comum. Geralmente são de ocorrência natural, apresentam efeito de dose e são inativos em temperaturas acima de 25°C. Especificidade anti-Nf (ou N-like) pode ser observada em

pacientes submetidos à hemodiálise ou em aparelhos esterilizados por formaldeído (SANTANDER, 2019; GIRELLO, KUHN, 2002).

Anti-S, Anti-s e Anti-U são clinicamente relevantes e produzidos por aloimunizações. O Anti-S pode ser ocasionalmente de ocorrência natural (IgM). O Anti-s é mais raro e geralmente imune (IgG). O Anti-U é extremamente raro, imune e pode causar grave hemólise pós-transfusional. Esse fenótipo ocorre em indivíduos negros que já foram transfundidos e/ou com história gestacional, que desenvolvem anticorpos contra antígenos de alta frequência (LARA; RAMOS; SILVA, 2022; DAMACENA, 2022).

2.5.3 Sistema Rh e Anticorpos anti-Rh (anti-D)

Composto por mais de 50 variados epítomos, o sistema Rh é o que mais possui formas dentre os demais elementos. O sistema Rh é considerado o segundo como essencial, por primeiro vem o ABO, em devido à imunogenicidade de seus principais epítomos (D, C, c, E, e) que tem a competência de insensibilizar a produção de imunoglobulinas da classe IgG, que podem superar barreira placentária e causa DHFRN, além do aparecimento de seus anticorpos pode causar uma reação hemolítica imediata devido à destruição extra vascular dos GV, em pessoas que receberam múltiplas transfusões de sangue, tornaram-se sensíveis (SANTANDER, 2019).

O antígeno D é altamente imunogênico, desencadeando a formação de anticorpos anti-D persistentes por anos após a exposição. A administração de 1 ml a 10 ml de sangue D positivo a um indivíduo D negativo resulta em uma chance de quase 80% de desenvolver anticorpos anti-D. Durante a gravidez com um feto D positivo, a mãe pode ser sensibilizada, desencadeando uma resposta imunológica secundária mais rápida em gravidezes subsequentes com fetos D positivos. O anti-D é o aloanticorpo mais comumente detectado em recém-nascidos. Antígenos Rh são exclusivamente encontrados em hemácias e podem ser detectados por volta da décima semana de vida intrauterina (GIRELLO; KUHN, 2002; DAMACENA, 2022).

Os anticorpos do sistema Rh são clinicamente relevantes, principalmente por sua associação com reações transfusionais e doença hemolítica perinatal. São geralmente da classe IgG e reagem bem a 37°C e à fase de antiglobulina humana. A formação desses anticorpos ocorre principalmente por aloimunização durante transfusões ou gravidez, com o antígeno D sendo o mais comum. Em testes laboratoriais, a reatividade desses anticorpos pode ser amplificada por hemácias tratadas com enzimas proteolíticas como papaina, ficina e bromelina. (GIRELLO; KUHN, 2002).

O antígeno O pode variar na expressão fenotípica devido a variações qualitativas e quantitativas: O normal é um mosaico de subunidades (ou epítomos). Um indivíduo O normal possui todos os epítomos, inicialmente previstos como nove, mas estudos mostram que são mais

de 30. O fraco anteriormente chamado de Du, reagia somente com soro anti-O na fase de antiglobulina. A determinação do O fraco depende do reagente e técnica usados, sendo uma variação quantitativa causada por uma variação qualitativa do antígeno O. A menor presença da proteína RhD na membrana eritrocitária deve-se a alterações qualitativas na sua porção intramembranar. Indivíduos com esse fenótipo não produzem anti-O após receberem transfusão de hemácias O normais. A frequência de O fraco é inferior a 1% e mais comum em negros (SANTANDER, 2019; SILVA, 2011).

O fenótipo parcial é caracterizado pela ausência de um ou mais determinantes antigênicos do antígeno RhD, que são substituídos por epítomos da proteína CcEe, devido a mutações de ponto missense ou rearranjos gênicos entre os genes RHD e RHCE. Isso causa uma alteração qualitativa na proteína RhD na parte extracelular. Também chamados de categoria O, são difíceis de distinguir sorologicamente, podendo ser detectados por anti-soros monoclonais. Algumas categorias são identificadas como O fraco ou, como no caso do Om, parecem normais sorologicamente. Em indivíduos previamente transfundidos, gestantes ou após abortos, podem ser encontrados anticorpos irregulares anti-O no soro (SILVA, 2011).

2.5.4 Sistema e Anticorpos Kell

O sistema de grupo sanguíneo *Kell* foi encontrado pela primeira vez após a aplicação do teste de anticorpos antiglobulina. No cromossomo 7q se localizou o gene KEL e as variações fenóticas neste sistema estão associados a mutações pontuais que substituem aminoácidos na proteína. É considerado o 3º sistema mais potente depois do ABO e Rh, pois sua imunogenicidade e antígenos já estão bem desenvolvidos no recém-nascido (SANTANDER, 2019; CUNHA et al., 2022).

O Anti-K foi identificado após o aparecimento do DHFRN em 1946, no qual descobriu-se que os anticorpos presentes no soro da mãe reagem com os GV do bebê. Após mais testes, descobriu-se que ele também reagiu quando exposto aos GV de sua filha mais velha, do marido dela e de 7% da população aleatória. Os anticorpos do sistema *Kell* reagem durante a fase AGH e são capazes de produzir, reações hemolíticas agudas, retardadas ou graves, além da DHFRN (SANTANDER, 2019).

Os antígenos Kell estão presentes nos eritrócitos em baixa densidade (aproximadamente 3 mil sítios). Estão bem desenvolvidos ao nascimento e parecem estar presentes em alguns tecidos como cérebro, órgãos linfoides, coração e músculos esqueléticos. Os antígenos Kell são clinicamente significativos, podendo causar reações transfusionais e doença hemolítica do recém-nascido (DHRN). Ao contrário do anti-O, a concentração dos anticorpos não está correlacionada com a gravidade da DHRN. Portanto, é crucial realizar a

genotipagem do feto para avaliar o risco durante a gestação (GIRELLO; KUHN, 2002).

2.5.5 Sistema e Anticorpos *Lewis*

O sistema de grupo sanguíneo de *Lewis* é exclusivo porque seus epítoss não estão presentes nos GV, mas são encontrados nos glicoesfingolipídios tipo 1 que serão aderidos de forma passiva na membrana dos GV a partir do plasma. Os anticorpos anti-*Le^a* e anti-*Le^b* *Lewis* raramente podem causar hemólise no corpo. Por pertencerem à classe IgM e estarem presentes nos GV fetais e neonatais, a manifestação do antígeno é mínima e os anticorpos não causam DHFRN (LARA; RAMOS; SILVA, 2022).

Durante a vida fetal, os antígenos de *Lewis* são produzidos, mas ao nascer, a expressão desses antígenos nas hemácias é mínima. A maioria dos recém-nascidos apresenta um fenótipo eritrocitário *Le(a-b-)*. Por volta dos 2 meses de idade, a produção do antígeno *Le^a* começa, e aos 6 anos de idade, a manifestação do antígeno *Le(b)* alcança níveis semelhantes aos encontrados em adultos.(GIRELLO; KUHN, 2002).

Os anticorpos de *Lewis* são predominantemente da classe IgM, os quais não atravessam a barreira placentária. As hemácias fetais não possuem o antígeno de *Lewis*. Geralmente, esses anticorpos fixam o complemento e são comumente encontrados em indivíduos *Le(a-b-)*, sem atividade a 37°C. Se forem reativos a 37°C, podem fixar o complemento e causar uma hemólise severa. (GIRELLO; KUHN, 2002).

2.5.6 Sistemas e Anticorpos *Duffy*

O sistema *Duffy* inclui cinco epítoss com o gene *FY* encontrado no cromossomo 1q, são eles: *Fy^a*, *Fy^b*, *Fy³*, *Fy⁵*, *Fy⁶*. Os epítoss *Fy^a* e *Fy^b* estão presentes da 6 a 7 semanas nas células fetais e estão presentes não apenas nas hemácias, mas também nas células endoteliais e epiteliais, células de órgãos como cérebro, coração, rins, fígado e pâncreas (LARA; RAMOS; SILVA, 2022).

Os anticorpos do sistema *Duffy* são em geral IgG, são de significado clínico e podem fixar o complemento. Anticorpo para antígenos sistêmicos foram documentados em vários estudos, todavia como a causa de reações transfusionais tardias e imediatas, como DHFRN. Todavia os casos de DHFRN provocados por anticorpos *Duffy* sejam relativamente benignos/leves, são frequentemente graves as reações transfusionais causadas por esses anticorpos (LARA; RAMOS; SILVA, 2022; FERREIRA; PAULA, 2015).

Os anticorpos *Duffy* são geralmente da classe IgG e têm significância clínica, podendo

fixar complemento. Sorologicamente, eles apresentam efeito de dose, têm melhor desempenho quando testados com hemácias de indivíduos que possuem duas cópias do gene em questão. Alguns antígenos desse sistema, como Fya, Fyb e Fy3, são frequentemente destruídos por enzimas proteolíticas, portanto, os anticorpos podem não reagir com hemácias de painéis tratados enzimaticamente, o que pode ser útil na identificação de anticorpos irregulares (GIRELLO; KUHN, 2002).

2.5.7 Sistemas e Anticorpos *Kidd*

Os epítomos do sistema *Kidd* não são encontrados apenas nos GV, eles podem ser encontrados nas células endoteliais dos rins e também em outros tecidos como cólon, cérebro e fígado, próstata, bexiga, pâncreas e outros tecidos. O papel certo do carregador de ureia em células não eritróides e não renais permanece desconhecido. Anti-Jk^a e -Jk^b são bem famosos por seus títulos que diminuem rápida e dramaticamente para estados tão baixos, o qual são trabalhosos de detectar por métodos sorológicos convencionais. Isso acontece porque o chamado efeito dose ocorre especialmente nos sistemas Rh, MNS, *Kidd* e *Duffy*. A maior partados epítomos dos GV são herdados co-dominantemente (SANTANDER, 2019).

A proteína do sistema *Kidd* é uma proteína integral responsável pelo transporte de ureia, mantendo a estabilidade osmótica e a deformabilidade dos eritrócitos. Os antígenos Anti-Jk^a e -Jk^b estão bem desenvolvidos ao nascer, detectados por volta da 7^a a 11^a semanas de gestação, e podem ser detectados não apenas nos eritrócitos, mas também nas células endoteliais dos rins. Apesar de sua imunogenicidade moderada, os anticorpos Anti-Jk^a e -Jk^b estão implicados em reações hemolíticas graves, tanto imediatas quanto tardias, em pacientes submetidos a múltiplas transfusões. Adicionalmente, podem resultar em Doença Hemolítica Perinatal de gravidade moderada. (GIRELLO; KUHN, 2002; FERREIRA; PAULA, 2015).

Os anticorpos do sistema *Kidd* são geralmente do tipo IgG, podendo ocasionalmente incluir misturas de IgG e IgM, e possuem a capacidade de ativar o complemento. A natureza dos antígenos *Kidd* torna-os desafiadores para os anticorpos, pois a parte da proteína que não contém o polimorfismo é mais proeminente e, portanto, de difícil acesso. Os anticorpos Anti-Jk^a e -Jk^b estão associados a reações transfusionais graves e em alguns casos de Doença Hemolítica Perinatal. O Anti-Jk^a tem sido encontrado em soros de pacientes que possuem outros anticorpos irregulares, com relatos de anemia hemolítica autoimune, enquanto o -Jk^b é menos comum. (GIRELLO; KUHN, 2002).

2.5.8 Sistemas e Anticorpos *Diego*

O sistema *Diego* é constituído por 22 antígenos, fazendo-se epítomos de baixa ou alta

frequência. O antígeno Di (b+) é muito comum em diferentes populações, razão pela qual o anti-Di^a é mais comumente encontrado do que o antígeno Di^b em mulheres grávidas e pacientes que recebem múltiplas transfusões de sangue. O anticorpo geralmente é IgG e reage em um Teste Indireto de Anticorpos. Anticorpos anti-Di^a e anti-Di^b podem causar Reações Transfusionais hemolíticas, como DHFRN (SANTANDER, 2019).

Os anticorpos do sistema Diego têm alta afinidade para fixar complemento, sendo que o anti-Di^a pode ocorrer naturalmente. Os primeiros casos de anti-Di^b foram documentados em 1967. Devido ao aumento da prevalência do anti-Di^a em nossa população receptora e ao crescimento da presença do antígeno na população doadora, é recomendada triagem sorológica usando hemácias comerciais positivas para Di^a. Esses anticorpos apresentam melhor reatividade na fase de antiglobulina humana. Alguns exemplares de anti-Di^a e anti-Di^b mostram uma maior capacidade de reação com hemácias tratadas por proteases. (GIRELLO; KUHN, 2002).

2.6 Prevalência dos Anticorpos Irregulares

Em estudo dirigido em pacientes atendidos no laboratório municipal Saúde Pública no Recife, identificou a prevalência de Anticorpos antieritrocitários Irregulares, de acordo com faixa etária, foi utilizado a pesquisa descritiva por métodos quantitativos. Os dados secundários foram coletados em 2017 a 2019. Foram analisados os resultados do PAI de 1983, dos quais 22 (1,1%) pacientes apresentaram manifestações aloimunes, todos aqueles com resultados positivos nos testes eram do sexo feminino. A faixa etária de 15 a 19 anos se destaca com 9 (41%) casos positivos, a faixa etária de 20 a 34 anos seguindo com 10 (45%) casos (AMARAL et al., 2021; FERREIRA; PAULA, 2015).

As taxas mais elevadas de aloimunização nas mulheres jovens, particularmente as taxas elevadas no grupo etário com menos de 19 anos, parecem refletir o desenvolvimento precoce e a falta de planejamento na gravidez, ao mesmo tempo, dificuldade em ter acesso a saúde. A aloimunização é capaz de acontecer devido a incompatibilidade durante a gravidez antes disso, enquanto ainda eram jovens. Embora a produção de anticorpos anti-eritrócitos devido a Transfusões Sanguíneas anteriores, consta que no público em geral feminino, é baixa a probabilidade diante a gravidez (AMARAL et al., 2021).

Foi realizado um estudo com o objetivo descrever a prevalência e o desempenho de Anticorpos antieritrocitários anormais em concessionários de sangue do Hemope Recife em 2018. Para a habilitação do sangue do doador, encontra-se as tipagens ABO/RhD e pesquisa de (PAI). A relevância clínica das imunoglobulinas antieritrocitárias necessita de condições como imunogenicidade e morbidade clínica do antígeno e seus estágios clínicos associados. Alguns estudos focam apenas em anticorpos identificados em pacientes, muito poucos estudos

procuram a presença desses anticorpos em doadores de sangue, ainda que esta análise seja obrigatória para todos os doadores de sangue em qualquer doação sanguínea e quando o resultado for positivo, tratamento com terapia hematológica específica é necessário (LIMA et al., 2021).

Resultados de 81.354 doadores foi levado ao centro de transfusão de sangue em 1º no período de janeiro a dezembro de 2018. Foi encontrado 71 PAI positivos (0,09% do total). Em 27 (38%) dos casos positivos, correspondeu a anticorpos de especificidade não identificada, destes, 44 (62%) foram aloanticorpos identificados (LIMA et al., 2021; FERREIRA; PAULA, 2015).

2.7 Identificação de Anticorpos Irregulares

O teste de anticorpos pode ser realizado usando diferentes técnicas. O uso de suspensão de glóbulos vermelhos proveniente de um doador do tipo sanguíneo O, esta suspensão contém antígenos que levarão à formação de anticorpos potencial significado clínico (FREIRE et al., 2015).

Após a triagem inicial mostrar a presença de anticorpos anormais em uma amostra analisada, é identificada, para definir a sua particularidade. Este teste é muito eficaz em mulheres grávidas e pacientes que necessitam de Transfusões de Sangue com testes de anticorpos positivos (VIZZONI; SILVA, 2015).

2.8 Teste de Antiglobulina Direto (TAD)

O teste de antiglobulina direta (TAD) é um método simples para detectar hemácias revestidas in vivo por imunoglobulinas e/ou frações do complemento. Enquanto isso, o teste de antiglobulina humana (AGH) requer o uso de soro, que pode ser adquirido sensibilizando animais com globulinas humanas e/ou anticorpos monoclonais. Existem soros comerciais disponíveis que são monoespecíficos (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-C3, anti-C3d) ou poliespecíficos (anti-IgG associado a anti-C3d). No teste de antiglobulina direta (TAD), as hemácias reagem diretamente com o soro AGH (SANTANDER, 2019).

Na técnica em tubo, a lavagem das hemácias é fundamental para eliminar todo o resíduo de plasma, anticorpos livres e outras proteínas do meio, evitando resultados falso negativos devido à neutralização do soro AGH. As antiglobulinas se ligam preferencialmente à porção Fc das moléculas de anticorpos ligadas às hemácias, enquanto os sítios Fab formam pontes entre os anticorpos, resultando em uma aglutinação visível. As células que não possuem anticorpos ligados não são aglutinadas (GIRELLO; KUHN, 2002).

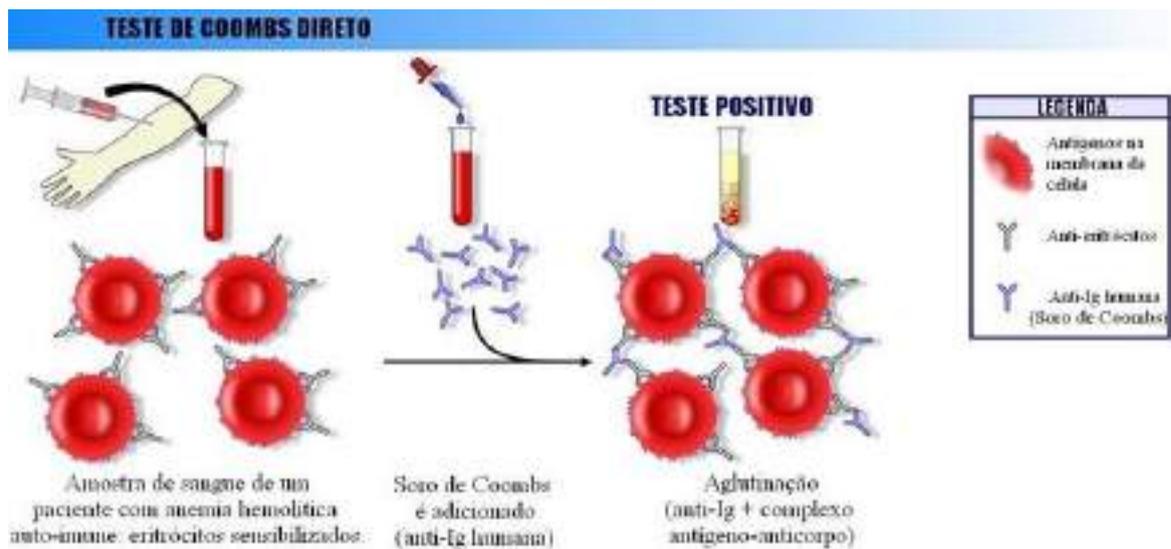
O teste de antiglobulina pode detectar entre 100 a 400 moléculas de IgG por hemácia e entre 350 a 1100 moléculas de C3d por hemácia. Quando o teste de antiglobulina direta (TAD) usando soro AGH poliespecífico é positivo, é necessário prosseguir com a investigação laboratorial. Recomenda-se então o emprego de soros AGH monoespecíficos e a técnica de eluição do anticorpo para uma caracterização mais precisa da proteína ligada à membrana das hemácias. O processo de eluição implica na remoção dos anticorpos da membrana das hemácias sensibilizadas, podendo ser realizado por meio de técnicas como calor (a 56 °C), congelamento, solventes orgânicos (clorofórmio, éter) e meio ácido (como glicina-HCl / EDTA) e digitonina ácida. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Eritrócitos normais podem ter pequenas quantidades de IgG e complemento aderidas à membrana, não detectadas por testes de antiglobulina direta (TAD) padrão. A positividade do TAD geralmente ocorre com mais de 100 moléculas de IgG e cerca de 400 moléculas de complemento por eritrócito, intensificando-se com o aumento dessas moléculas. No entanto, um TAD positivo não indica necessariamente hemólise. A interpretação do resultado do TAD deve considerar a história clínica do paciente e outros testes relacionados à investigação do quadro hemolítico, como uso de medicamentos, transfusões e gestações. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; VIZZONI, SILVA, 2015).

Em pacientes que apresentam teste de antiglobulina direta (TAD) positivo sem evidências de hemólise, geralmente não há necessidade de continuar a investigação imunológica eritrocitária, a menos que haja indicação de transfusão. Aproximadamente 3% dos casos de hemólise imune não apresentam positividade no TAD. A precisão do teste é de 83% em pacientes com anemia hemolítica, enquanto em pacientes sem hemólise, é de apenas 1,4%. Resultados positivos no TAD podem ser observados em pacientes recentemente transplantados, transfundidos ou recebendo imunoglobulina intravenosa (GIRELLO; KUHN, 2002).

O TAD pode ser feito usando a técnica em tubo ou gel. No método em tubo, as hemácias a serem testadas são lavadas com solução fisiológica e depois misturadas com o soro antiglobulina humana. A lavagem das hemácias é fundamental para remover as globulinas humanas e prevenir a neutralização do soro de Coombs. (VIZZONI, SILVA, 2015).

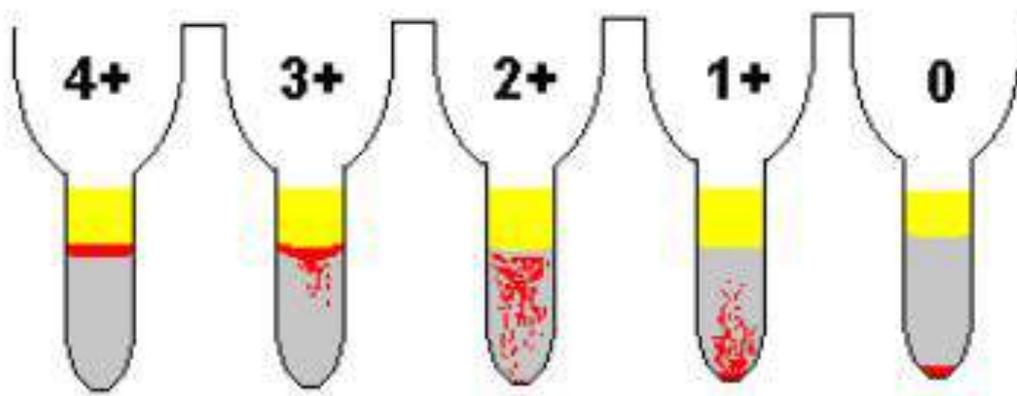
Imagem 2: Representação esquemática do teste de Coombs direto.



Fonte: VIZZONI, SILVA, 2015.

No método de gel-teste, hemácias comerciais são diluídas e adicionadas a um cartão de gel contendo soro de antiglobulina humana (AGH). Geralmente, não é necessária a lavagem prévia das hemácias teste. No entanto, resultados falso-positivos podem ocorrer, sendo possível elucidá-los repetindo o teste com células lavadas ou utilizando cartões monoclonais. Durante a centrifugação, a aglutinação ocorre nos microtubos, onde as hemácias aglutinadas são retidas pelo gel, enquanto as não aglutinadas sedimentam-se no fundo da coluna. Resultados positivos podem mostrar diferentes graus de intensidade, variando de 1 a 4 cruces. (VIZZONI, SILVA, 2015; GIRELLO; KUHN, 2002).

Imagem 3: Padrão de intensidade de reação em gel teste.



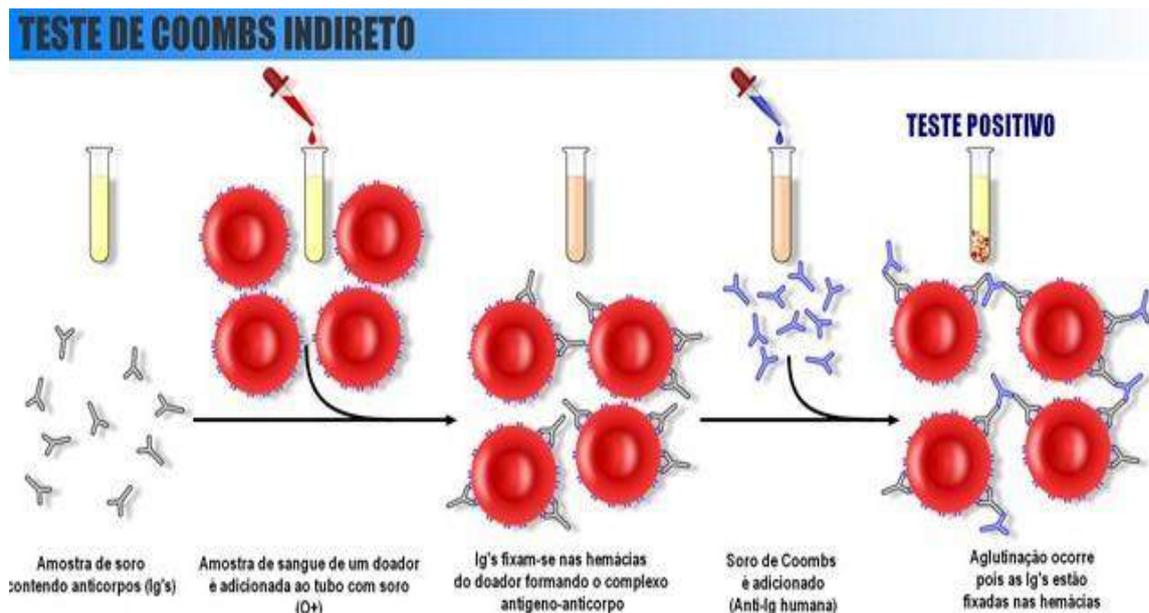
Fonte: VIZZONI, SILVA, 2015.

2.9 O Teste Indireto de Antiglobulina (TAI/Coombs indireto)

Quando uma imunoglobulina é detectada durante a triagem de anticorpos, sua particularidade tende a ser precisa e seu significado clínico deve ser avaliado antes que o sangue seja designado para transfusão. O Teste Indireto de Antiglobulina (TAI/*Coombs* indireto) é confiável e eficaz para detectar AI clinicamente significativos. Embora a fenotipagem seja necessária para confirmar a presença de vários anticorpos e também para detectar antígenos de grupos sanguíneos. A fenotipagem enfrenta algumas delimitações técnicas, pois, é um teste altamente variável e subjetivo, os antígenos não estão disponíveis comercialmente (SANTANDER, 2019).

O Teste Indireto de Antiglobulina (TAI) ou Teste Indireto de *Coombs* identifica a presença de imunoglobulinas não-ABO livres no soro/plasma. Utiliza pelo menos dois GV do grupo RhD-positivos de fenótipo conhecido, contendo a maioria antígenos clinicamente importantes para Rh, *Kell*, *Kidd*, *Duffy*, MNS, *Lewis*, P, *Lutheran* e mais recentemente inclui o antígeno Dia (VIZZONI; SILVA, 2015).

Imagem 4: Esquemática do teste de Coombs indireto.



Fonte: RIBEIRO (2017).

O Teste de Anticorpo Irregulares (TAI) é essencial na investigação imuno-hematológica para detectar anticorpos incompletos relevantes tanto em doadores quanto em pacientes. Ele avalia a sensibilização das hemácias "in vitro" e é usado na fenotipagem eritrocitária e na titulação de anticorpos. Durante o teste, a incubação a 37°C facilita a ligação do anticorpo ao antígeno eritrocitário, e o uso de soro de antiglobulina humana (AGH) é fundamental. A AGH poliespecífica, com atividade anti-IgG e anti-C3, é comum, embora a escolha entre anti-IgG mono específico e poliespecífico ainda seja discutida. Embora a maioria dos anticorpos clinicamente significativos seja da classe IgG, o uso do soro poliespecífico pode detectar anticorpos ativadores da via do complemento (OLIVEIRA, RIBEIRO, VIZZONI, 2013;

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Para evitar resultados falsos negativos no teste de antiglobulina indireta em tubo, é recomendado utilizar um reagente de controle de antiglobulina humana (controle de Coombs), que contém hemácias sensibilizadas por anticorpos IgG. Essas hemácias devem reagir com o reagente antiglobulina humana presente no sobrenadante, resultando em um teste negativo. Após adicionar o controle e centrifugar (por 15 segundos a 3.500 rpm), o teste deve se tornar positivo, indicando que o resultado é verdadeiramente negativo. Se o teste permanecer negativo após a adição do controle, ele deve ser repetido. (OLIVEIRA; RIBEIRO; VIZZONI; 2013).

Tabela 3: Aplicações do teste de antiglobulina indireta (TAI)

TESTES	SENSIBILIZAÇÃO "IN VITRO"
Deteção de anticorpos antieritrocitários:	<ul style="list-style-type: none"> - Pesquisa de anticorpos antieritrocitários irregulares (PAI): anticorpos reagem com reagentes eritrocitários / triagem. - Prova cruzada: anticorpos do receptor reagem com hemácias de doador.
Identificação de anticorpos antieritrocitários:	<ul style="list-style-type: none"> - Painel de hemácias: anticorpos reagem com hemácias do painel.
Titulação de anticorpos:	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpos (diferentes diluições) reagem com hemácias selecionadas.
Fenotipagem eritrocitária:	<ul style="list-style-type: none"> - Deteção de antígenos eritrocitários (K, Fy, etc...). - Pesquisa de antígenos de fraca expressão.

Fonte: Adaptado MINISTÉRIO DA SAÚDE (2014).

2.10 Teste de Antiglobulina Indireto é frequentemente utilizado:

2.10.1 Fenotipagem Eritrocitária

Na superfície dos GV existem antígenos que determinam a classificação dos diferentes grupos sanguíneos, sua presença ou ausência é regida pela genética. A análise do fenótipo de hemácias é uma ferramenta muito importante para a prevenção aloimune, onde esta técnica pode proporcionar maior segurança aos pacientes que recebem múltiplas transfusões, minimizando as reações transfusionais. A principal função da técnica é a interação entre antígeno e anticorpo, facilmente observada na aglutinação que acontece entre hemácias (antígenos) e anti-soros específicos (anticorpos) (SILVA; FERREIRA, 2021).

Para detectar antígenos de GV em avaliações que interagem com imunoglobulinas conhecidas em soros reativos, como anticorpos anti-D para determinar D baixo, anticorpos Kell para determinar o antígeno Kell, etc. Na fenotipagem de certos antígenos de GV, como o antígeno N e o antígeno M, anti-soros monoclonais são usados para aglutinar GV sem a necessidade de soro de Coombs. Isso ocorre porque esses anticorpos incluem anticorpos da classe IgM (VIZZONI; SILVA, 2015; SILVA; FERREIRA, 2021).

2.10.2 Pesquisa de Anticorpos Irregulares

O teste de anticorpos irregulares (PAI) é um teste de triagem pré-transfusional no qual são expostos o plasma ou soro e reagentes de hemácias do indivíduo. Sua importância é detectar aloimunização e evitar transfusões sanguíneas incompatíveis. Na maioria dos bancos de sangue, o sangue fornecido é compatível com o sangue do paciente nos sistemas ABO e Rh. Pode existir incompatibilidade devido a anticorpos menores se o tempo necessário para determinar o tipo específico não puder ser obtido (IWAKAMI et al., 2013).

Para detectar anticorpos anormais na amostra de plasma ou soro que está sendo testada. Os antígenos estão presentes durante a triagem de GV. Este é um teste amplamente utilizado para monitorar mulheres durante a gravidez, principalmente Rh (D) negativo porque têm uma alta probabilidade de desenvolver aloanticorpos (VIZZONI; SILVA, 2015; IWAKAMI et al., 2013).

2.10.3 Prova de Compatibilidade ou Prova Cruzada

A Prova de Compatibilidade é vital para garantir que os eritrócitos transfundidos sejam compatíveis com o receptor e não causem destruição das hemácias do paciente. Ela deve ser feita sempre que se transfundir concentrados de hemácias, uma prova para cada bolsa de sangue. Aglutinação após incubação em temperatura ambiente indica presença de anticorpos classe IgM, enquanto aglutinação a 37°C sugere presença de anticorpos classe IgM reativos e/ou IgG_{3,4}. Anticorpos IgM são relevantes a partir de 30°C, exigindo seleção de sangue antígeno negativo. Aglutinação após antiglobulina humana indica presença de anticorpos IgG, também importantes na transfusão, exigindo seleção de concentrado antígeno negativo (BONEQUINI, GARCIA, 2017).

Em casos de prova de compatibilidade positiva, é necessário realizar a pesquisa e identificação de anticorpos irregulares, além de informar ao hemoterapeuta e ao médico do paciente. Mesmo com teste de compatibilidade negativo, reações transfusionais podem ocorrer devido a diversos fatores, como presença de anticorpos em níveis baixos não detectáveis nos testes pré-transfusionais. Portanto, é crucial revisar resultados prévios. Se um anticorpo for identificado, é recomendável fenotipar as hemácias do paciente e selecionar sangue negativo para os mesmos antígenos (BONEQUINI, GARCIA, 2017).

Entre os testes de prova cruzada, devido à sua imunogenicidade os do Sistema ABO/Rh são os mais relevantes. A definição do tipo sanguíneo deve ser feita por dois testes confirmatórios: tipagem reversa e tipagem direta. A tipagem reversa foi realizada em amostras de soro ou plasma e reagentes antigênicos conhecidos contendo GV tipo A e tipo B são usados. A tipagem direta é efetuada a partir de amostras para hemograma, nas quais as hemácias são testadas com reativos incluindo aglutininas anti-B e anti-A, em seguida de um tempo observa-

se a ausência ou presença de aglutinação. Se ocorrer aglutinação, sabemos que aconteceu uma ação antígeno-anticorpo (FREIRE et al., 2015).

2.10.4 Complicações dos Anticorpos Irregulares em Pacientes Politransfundidos

Além de aumentar o risco de Reações Transfusionais Hemolíticas, a aloimunização tem implicações negativas para o receptor após múltiplas Transfusões, há também a possibilidade de DHFRN, anemia hemolítica autoimune, e danos no tecido/orgão transplantado. Pessoas que receberam múltiplas Transfusões de sangue têm maior probabilidade de desenvolver anticorpos únicos ou combinados de GV, autoanticorpos e imunoglobulinas contra epítomos de baixa frequência. Além desse fato, sabe-se também que o aparecimento de anticorpos anormais também está relacionado ao número de transfusões de sangue, a idade do paciente, e às diferenças antigênicas entre o paciente e o doador (ALVES, 2022; RIBEIRO, 2017).

Fatores genéticos de um subgrupo de indivíduos caracterizados como “*good responders*”, além das diferenças entre conessor e receptor, a ocorrência da aloimunização está associado a outros fatores de risco, dessa maneira fica improvável saber como os pacientes irão resistir antes de suas primeiras transfusões (ALVES, 2022; GALDINO; PETRONI, 2018).

Outro fato que afeta diretamente o processo de aloimunização das hemácias é o estado patológico dos receptores. Apresentaram evidências clínicas em pacientes falciformes com condições pré-inflamatórias no momento da transfusão, principalmente Síndrome Torácica Aguda, demonstrando alto risco de desenvolver anticorpos anormais. O entendimento das frequências fenotípicas dos epítomos eritrocitários na população é útil para a criação de bancos de dados de doadores e auxilia na busca mais rápida de sangue compatível com antígenos negativos, além de prevenir o surgimento de processos de aloimunização (SANTANDER, 2019).

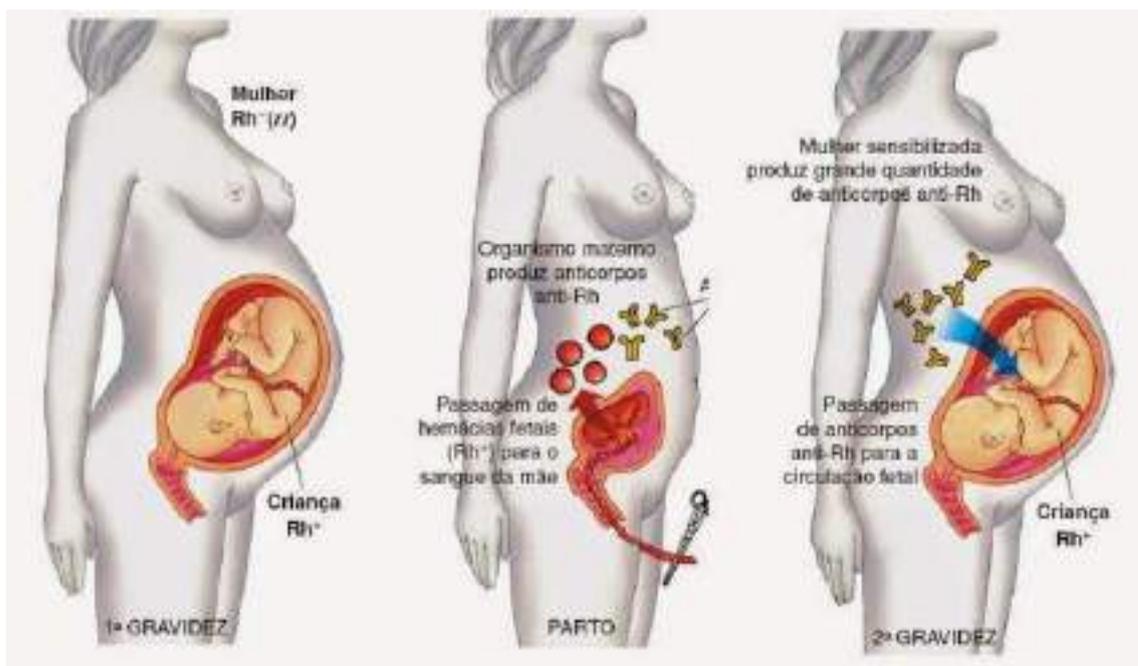
2.10.5 Patologia do Recém Nascido em decorrência a Sensibilização por Anticorpos Irregulares

Anemias hemolíticas resultam da destruição acelerada de glóbulos vermelhos e têm várias causas, como hemoglobinopatias, enzimopatias eritrocitárias, alterações nas membranas das hemácias e fatores imunológicos, como anemias autoimunes e a doença hemolítica neonatal por incompatibilidade sanguínea materno-fetal. No recém-nascido, as anemias hemolíticas mais comuns incluem incompatibilidade ABO e Rh (D), que podem ser prevenidas com imunoglobulina anti-Rh(D), além de esferocitose hereditária e deficiência de G-6-PD. Na anemia hemolítica, os glóbulos vermelhos têm sua sobrevida reduzida. Para adultos, a sobrevida é cerca

de 120 dias, para recém-nascidos a termo é de 60 a 80 dias e para prematuros, nascidos entre 30 e 32 semanas de gravidez pode ser de apenas 20 a 30 dias. (GIRELLO; KUHN, 2002; OLIVEIRA, RIBEIRO, VIZZONI, 2013).

A doença hemolítica perinatal (DHPN) pode ocorrer devido à aloimunização materna devido à incongruência com antígenos de grupos sanguíneos do feto, ou devido à incompatibilidade de grupos sanguíneos ABO entre os antígenos ABO do feto e os anticorpos da mãe. Os anticorpos maternos, principalmente do tipo IgG, podem atravessar a barreira placentária e envolver os glóbulos vermelhos fetais, precipitando sua destruição antes e após o nascimento. Isso pode levar a uma variedade de complicações, desde morte intrauterina até anormalidades hematológicas detectadas apenas após o nascimento através de testes sorológicos em recém-nascidos aparentemente saudáveis. (GIRELLO; KUHN, 2002.)

Imagem 5: Sensibilização materna.



Fonte: RIBEIRO (2017).

Durante o período intra-útero, fetos severamente afetados pela doença hemolítica perinatal (DHPN) podem desenvolver hidropsia fetal, onde a intensa eritropoiese no fígado pode interromper a circulação portal, prejudicando a síntese de albumina e diminuindo a pressão osmótica coloidal do plasma. Isso desequilibra a hemodinâmica, levando à anemia, insuficiência cardíaca e hipóxia tissular. Sem tratamento, o feto pode falecer intra-útero, mas a transfusão intrauterina pode ser vital para garantir sua sobrevivência. Se sobreviver, a criança pode apresentar anemia profunda e insuficiência cardíaca. Durante o período pré-natal, a bilirrubina é processada no fígado materno, sendo a anemia o aspecto mais prejudicial para o feto, seguido pela hiperbilirrubinemia. (SANTANDER, 2019; RIBEIRO 2017).

Após o nascimento, o fígado imaturo não consegue processar a grande quantidade de bilirrubina resultante da destruição dos glóbulos vermelhos cobertos por anticorpos. Isso pode levar a um acúmulo de bilirrubina no cérebro, causando danos neurológicos irreversíveis, uma condição conhecida como kernicterus. Este risco é maior do que o da anemia, o que pode ser mais prontamente controlado. Fatores como prematuridade, acidose, hipóxia e hipoalbuminemia aumentam o perigo de danos ao sistema nervoso central (SNC) nessas circunstâncias. A bilirrubina não conjugada, livre no sangue, pode atravessar a barreira hematoencefálica, enquanto a bilirrubina conjugada, ligada à albumina, não consegue. No fígado, a bilirrubina é conjugada com ácido glicurônico pela ação da glicuroniltransferase. (SANTANDER, 2019).

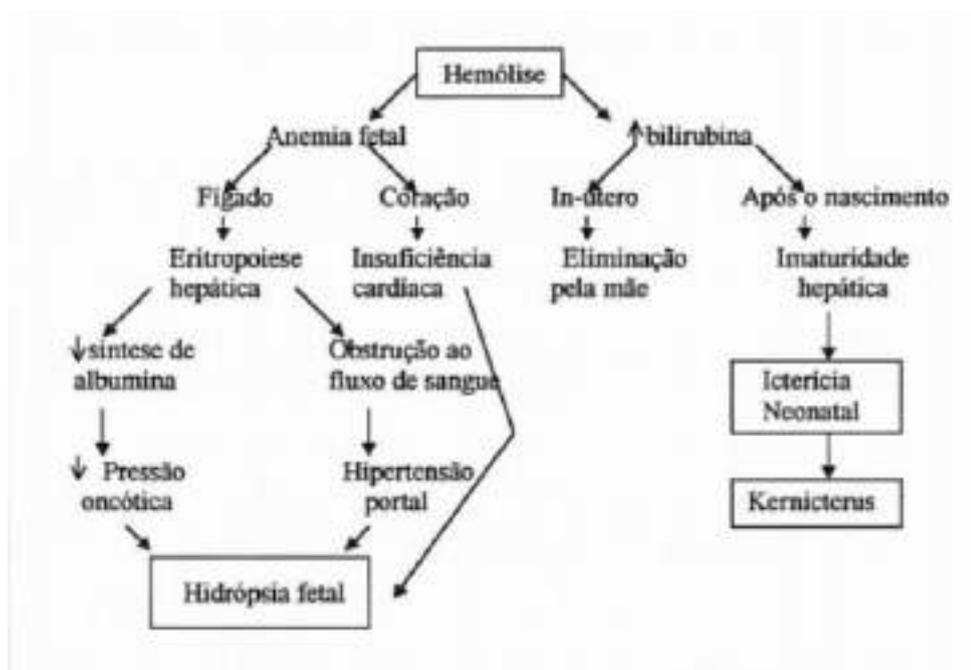
Após ser conjugada com ácido glicurônico, a bilirrubina torna-se hidrossolúvel e pode ser excretada através da urina e, de maneira mais ágil, através da bile. Em recém-nascidos sem complicações, é comum ocorrer icterícia fisiológica devido à sobrecarga de bilirrubina nos hepatócitos, que são insuficientes ou ainda imaturos para realizar eficientemente a conjugação e excreção da bilirrubina. Essa condição é geralmente transitória e considerada normal, exceto em prematuros extremamente prematuros (com menos de 1.500 gramas) e em recém-nascidos com doença hemolítica grave. (SANTANDER, 2019; OLIVEIRA, RIBEIRO, VIZZONI, 2013).

A passagem de anticorpos maternos da placenta para a corrente sanguínea do feto é um processo fisiológico crucial. Como o sistema imunológico do recém-nascido é imaturo, essa transferência de anticorpos da mãe serve como uma defesa contra potenciais infecções durante os primeiros meses de vida. Os anticorpos do tipo IgG são capazes de atravessar a barreira placentária, enquanto os anticorpos das classes IgM e IgA não conseguem realizar essa passagem. (GIRELLO; KUHN, 2002; OLIVEIRA, RIBEIRO, VIZZONI, 2013).

A condição hemolítica perinatal provocada por anticorpos anti-Rh(D) é geralmente grave devido à alta imunogenicidade do antígeno Rh(D), levando à produção de altos títulos de anticorpos pela mãe. Isso resulta na destruição acentuada dos glóbulos vermelhos do feto, podendo causar hiperbilirrubinemia, anemia profunda e hidropsia fetal, muitas vezes levando ao óbito. (SANTANDER, 2019).

Para impedir a geração de anticorpos anti-Rh(D) ao longo da gestação em mulheres Rh(D) negativas que estão gerando ou têm um recém-nascido Rh(D) positivo, administra-se imunoglobulina anti-Rh(D). Isso proporciona uma proteção de 98% a 99% quando uma dose adequada de imunoglobulina é administrada até 72 horas após o parto. Sugere-se realizar a avaliação da quantidade de sangramento entre mãe e feto para determinar a dose efetiva. Antes dessa profilaxia, a incidência de mulheres grávidas não sensibilizadas era em torno de 1%. Após a gestação de duas ou mais crianças com fator Rh positivo sem administração de imunoglobulina anti-Rh(D), cerca de 15% a 20% das mulheres produziram anticorpos anti-Rh(D) (RIBEIRO, 2017).

Imagem 6: Representação da fisiopatologia DHPN.



Fonte: RIBEIRO (2017).

2.11 Testes Laboratoriais para detecção de DHPN e Tratamento

Após o nascimento de uma criança com suspeita de doença hemolítica perinatal, é necessário realizar os seguintes exames no sangue do cordão umbilical: Fenotipagem ABO/Rh; Teste de antiglobulina direto (TAD) ou Coombs direto; Dosagem de bilirrubinas; Hemograma. Além disso, podem ser realizados também o hematócrito; Dosagem de hemoglobina; Contagem de reticulócitos. Esses exames complementares são de grande importância na avaliação clínica da doença. (GIRELLO; KUHN, 2002; SANTANDER, 2019).

O tratamento da condição hemolítica perinatal causada pela incompatibilidade materno-fetal baseia-se na correção da anemia, principalmente em casos predominantemente anêmicos. Transfusões intra-uterinas são indicadas em casos graves para prevenir morte fetal ou hidrôpsia. Esse procedimento visa manter um volume adequado de eritrócitos no feto para aumentar suas chances de sobrevivência após o nascimento. (GIRELLO; KUHN, 2002; SANTANDER, 2019; OLIVEIRA, RIBEIRO, VIZZONI, 2013).

Na contenção do aumento da bilirrubina não conjugada, a fototerapia é utilizada em casos leves de icterícia neonatal. Durante esse processo, o recém-nascido é exposto à luz branca ou azul, que converte a bilirrubina em isômeros não-tóxicos por meio de fotoisomerização. Essa transformação ocorre fora dos vasos sanguíneos, onde os fotoisômeros são carregados pela albumina até chegarem ao fígado e serem eliminados na bile sem precisar passar por conjugação no fígado. Ao alcançarem o intestino, esses fotoisômeros podem então ser revertidos novamente em bilirrubina não conjugada. Os produtos resultantes da fotoxidação são eliminados nas fezes e, em proporções menores, na urina. (GIRELLO; KUHN, 2002).

Para reduzir o aumento da bilirrubina indireta (não conjugada), é necessária a remoção dos anticorpos maternos e a correção da anemia, especialmente em casos graves e muito graves. Isso pode ser alcançado através de uma exsanguíneo-transfusão. A decisão de realizar essa transfusão varia de acordo com a gravidade da situação e pode ser parcialmente imediata, com uma pequena troca de sangue ao nascimento seguida por uma exsanguíneo-transfusão completa se o recém-nascido apresentar hidropsia, hepatosplenomegalia considerável, icterícia ou palidez. Em situações mais severas, é possível realizar uma exsanguíneo-transfusão completa, levando em consideração os índices de bilirrubina e, em menor escala, a intensidade da anemia. (OLIVEIRA, RIBEIRO, VIZZONI, 2013).

2.12.Determinação da frequência de Anticorpos Irregulares Pós-transfusionais

Foi realizado um estudo retrospectivo nos prontuários de pacientes do Distrito Federal que foram atendidos em uma clínica privada de hemoterapia. A análise focou em pacientes com resultados positivos nos testes de Coombs Direto (TAD) e Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI). Apenas prontuários de pacientes com tipagem sanguínea ABO e Rh e que receberam transfusões foram considerados. Os dados coletados incluem gênero, data da transfusão e resultados dos testes TAD, PAI, eluato e painel de hemácias (MARTINS et al, 2008).

De janeiro de 2012 a setembro de 2014, foram compilados dados sobre transfusões sanguíneas em três unidades de um banco de sangue privado. Nesse período, 204 pacientes apresentaram reações transfusionais. A análise desses registros revelou uma disparidade nos fenótipos sanguíneos ABO. Do total, 71 pacientes (38,6%) eram do grupo A, 15 (8,1%) do grupo B, 80 (48,9%) do grupo O e 8 (4,3%) do grupo AB (ALVES et al, 2012).

Tabela 4: Frequência de aloimunização pós transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo o grupo sanguíneo.

ABO e rH	Unidade A	Unidade B	Unidade C	Total	%
A +	14	27	7	48	26,1%
A -	2	19	2	23	12,5%
B +	0	9	1	10	5,4%
B -	1	2	2	5	2,7%
O +	14	37	2	53	28,8%
O -	4	21	12	37	20,1%
AB +	1	1	3	5	2,7%
AB -	0	1	2	3	1,6%
Total	36	117	31	184	100,0%

Fonte: Adaptado: Alves et al. (2012).

Entre os pacientes aloimunizados com teste de antiglobulina positivo, 21% possuíam anticorpos anti-E do grupo Rh, 20% eram portadores de anticorpos anti-D, 11% tinham anticorpos

contra o antígeno Kell e 9% demonstraram presença de anticorpos frios em conjunto com anticorpos quentes, cujas especificidades não puderam ser determinadas conforme indicado na tabela 5 abaixo (FERREIRA, PAULA, 2015).

Tabela 5: Ocorrência de aloimunização pós transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo a Frequência de anticorpos irregulares dos grupos Rh, Kell, Duff, Kidd e MNS.

	Anticorpo						Anticorpo		
	Und. A	Und. B	Und. C	Total	%		Und. A	Und. B	Und. C
Sistema Rh						Sistema Rh			
Anti-D	6	31	7	44	20%	Anti-D	12%	23%	19%
Anti-E	14	23	11	48	21%	Anti-E	27%	17%	31%
Anti-e	2	1	0	3	1%	Anti-e	4%	1%	0%
Anti-C	3	16	2	21	9%	Anti-C	6%	12%	6%
Anti-c	6	9	4	19	8%	Anti-c	12%	7%	11%
Sistema Kell						Sistema Kell			
Anti-K	9	14	2	25	11%	Anti-K	17%	10%	6%
Sistema Duff						Sistema Duff			
Anti-Fya	1	3	1	5	2%	Anti-Fya	2%	2%	3%
Anti-Fyb	0	1	0	1	0%	Anti-Fyb	0%	1%	0%
Sistema Kidd						Sistema Kidd			
Anti-Jk a	1	7	3	11	5%	Anti-Jk a	2%	5%	8%
Anti-Jk b	0	0	0	0	0%	Anti-Jk b	0%	0%	0%
Sistema MNS						Sistema MNS			
Anti-M	1	3	1	5	2%	Anti-M	2%	2%	3%
Anti-N	3	2	1	6	3%	Anti-N	6%	1%	3%
Anti-S	2	2	1	5	2%	Anti-S	4%	1%	3%
Anti-s	0	2	1	3	1%	Anti-s	0%	1%	3%
Sistema Lewis						Sistema Lewis			
Anti-Lwa	1	6	1	8	4%	Anti-Lwa	2%	4%	3%
Anticorpos não especificados e/ou associados						Anticorpos não especificados e/ou associados			
Especificados e/ou associados	3	17	1	21	9%	Especificados e/ou associados	6%	12%	3%
Total	52	137	36	225	100%	Total	100%	100%	100%

Fonte: Adaptado: Alves et al. (2012).

Houve uma disparidade notada nos níveis de aloimunização com base no sexo, idade, histórico de gravidez e diagnóstico clínico. Entre os aloimunizados, 136 (73%) são mulheres e 50 (27%) são homens. O cálculo do Odds Ratio (OR) revelou uma chance significativamente maior de aloimunização para mulheres, com 2,72 vezes mais probabilidade em comparação aos homens (FERREIRA, PAULA, 2015; MARVULO et al., 2006).

Tabela 6: Frequência de aloimunização pós-transfusional em 204 prontuários de pacientes atendidos em três hospitais de Brasília, segundo gênero, faixa etária, histórico gestacional e diagnóstico clínico.

Perfil dos pacientes	Und. A	(%)	Und. B	(%)	Und. C	(%)	Total	(%)
Gênero								
Masculino	11	29%	34	29%	5	17%	50	27%
Feminino	27	71%	84	71%	25	83%	136	73%
Total	38	100%	118	100%	30	100%	186	100%
Faixa etária								
18 a 59 anos	10	26%	41	35%	18	60%	65	37%
≥60	28	74%	77	65%	12	40%	111	63%
Total	38	100%	118	100%	30	100%	176	100%
Histórico gestacional								
Sim	20	74%	53	63%	21	84%	94	69%
Não	7	26%	27	32%	4	16%	38	28%
Não Identificado	0	0%	4	5%	0	0%	4	3%
Total	27	100%	84	100%	25	100%	136	100%
Diagnóstico								
Anemia (aguda e crônica)	12	32%	43	36%	17	57%	72	39%
Hemorragia	2	5%	3	3%	1	3%	6	3%
Câncer	1	3%	1	1%	1	3%	4	2%
Não identificado	4	11%	19	16%	8	27%	30	16%
Reserva Cirúrgica	5	13%	18	15%	1	3%	24	13%
Gestante	0	0%	1	1%	0	0%	2	1%
Outros*	14	37%	33	28%	2	7%	48	26%
Total	38	100%	118	100%	30	100%	186	100%

Outros: Mielodisplasia, lesão coronariana, insuficiência respiratória, sepse pulmonar, artrose, asma, fratura de úmero, coxoartrose, distúrbio da coagulação, AVC, choque séptico, trombocitopenia, aneurisma, bronquectasia, antroplastia, plaquetopenia, cirrose hepática.

Fonte: Adaptado: Alves et al. (2012).

Quanto à faixa etária, 111 pacientes (63%) tinham 60 anos ou mais, enquanto 65 pacientes (37%) tinham entre 18 e 59 anos. O cálculo do Odds Ratio (OR) mostrou que pacientes com 60 anos ou mais têm 1,71 vezes mais risco de aloimunização do que os mais jovens. Entre as mulheres, 20 multíparas (74%) apresentaram aloimunização, comparadas a 7 (26%) sem histórico gestacional, com um OR indicando que multíparas têm 2,47 vezes mais chances de aloimunização. A anemia foi a principal causa de transfusões em 72 pacientes (39%), seguida por outras doenças em 26%, mas o OR não mostrou risco significativo. Para diagnósticos que levaram à transfusão, 72 (39%) eram por anemias, 48 (26%) por outras doenças, 30 (16%) sem diagnóstico registrado, e 24 por reserva cirúrgica (FERREIRA, PAULA, 2015).

O risco de aloimunização está ligado à exposição aos antígenos do receptor, imunidade, quantidade de transfusões e doença subjacente. Para prevenir reações transfusionais, são necessários exames de PAI com o sangue do doador e o soro do receptor, além de testes de

compatibilidade ABO para identificar os antígenos eritrocitários (MARVULO et al., 2006).

A maioria dos pacientes pertence ao grupo sanguíneo O, seguido por A, B e AB. Um estudo com 1.276 doadoras de sangue do Serviço de Hemoterapia mostrou que 47,1% eram do grupo O, 36,99% do grupo A, 12,3% do grupo B e 3,61% do grupo AB. Em São Paulo, 46,13% dos doadores eram do tipo O, 36,4% tipo A, 9,8% tipo B e 7,5% tipo AB. No Brasil, os grupos sanguíneos mais comuns são O e A (87% da população), com B representando 10% e AB apenas 3% (SILVA, 2011).

Dos 225 registros com PAI positivo, a maioria dos aloanticorpos foi direcionada contra antígenos dos sistemas Rh (anti-E 21%, anti-D 20%) e do grupo Kell (anti-K 11%). Esses resultados estão em conformidade com a literatura, já que ambos os sistemas contêm antígenos altamente imunogênicos, suscetíveis a reações hemolíticas transfusionais tardias, por vezes graves, a 37° C em presença de antiglobulina humana. Cerca de 5% dos casos foram atribuídos ao grupo Kidd, cujos antígenos têm imunogenicidade moderada e os anticorpos podem desencadear reações hemolíticas imediatas e tardias em pacientes que receberam múltiplas transfusões, devido à ativação do complemento. A ocorrência de aloanticorpos do grupo Duffy foi de 2%, podendo causar reações transfusionais agudas e tardias ao fixar o complemento, enquanto 8% dos casos foram atribuídos ao grupo MNS (GIRELLO; KUHN, 2002).

No estudo conduzido por Martins et al. (2008), que analisou a presença de anticorpos irregulares em 173 pacientes do Hospital Regional de Uberaba, os anticorpos mais frequentemente encontrados foram anti-D (24,28%), anti-E (18,50%), anti-K (13,87%), anti-M (10,41%) e uma combinação de diferentes anticorpos em 36 pacientes (20,81%). Embora o estudo tenha mostrado uma maior incidência de anticorpos anti-D, os resultados estão em consonância com a literatura, uma vez que o anti-D pertence ao grupo Rh. Já no estudo de Alves et al. (2012), que avaliou 143 pacientes adultos que receberam transfusões sanguíneas em situações de emergência no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM), foi observado o desenvolvimento de aloanticorpos irregulares contra os sistemas Rh (53,76%) e Kell (13,87%).

Foram notadas discrepâncias epidemiológicas em relação aos índices de aloimunização com base no gênero, onde as mulheres representaram 73% dos pacientes identificados com anticorpos irregulares. Esse resultado é consistente com o estudo de Martins et al. (2008), que analisou a frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos, no qual 72,83% dos pacientes eram do sexo feminino. Essas observações podem ser atribuídas às gestações, que representam um risco significativo de sensibilização devido à possibilidade de reações imunoeritrocitárias materno-fetais anteriores, aumentando o índice de sensibilização. Nesse estudo também revelou que das pacientes aloimunizadas, 69% tinham histórico gestacional. O cálculo do Odds Ratio (OR) demonstrou que há 2,47 vezes mais chances de ocorrer aloimunização em pacientes múltiparas em comparação com aquelas sem histórico gestacional.

Ao examinarmos a faixa etária dos pacientes, notamos que a maioria tinha mais de 60 anos, o que pode ser explicado pelo fato de que a produção de anticorpos diminui com a idade, tornando esses indivíduos mais suscetíveis a doenças que requerem tratamento com transfusões de sangue. Assim, estão mais expostos à sensibilização aos antígenos eritrocitários em comparação aos pacientes mais jovens (ALVES et al., 2012).

Em relação ao estado de saúde, foi observado que 39% dos pacientes receberam transfusões sanguíneas devido à presença de anemia crônica e/ou aguda. Esse quadro é comum em pacientes graves, nos quais as transfusões são indicadas quando os níveis de hemoglobina (Hb) caem abaixo de 10 g/dl em mulheres e abaixo de 13 g/dl em homens (MARVULO et al., 2006).

3. Considerações Finais

Através de uma pesquisa de revisão bibliográfica são discutidos pontos-chave relacionados à ocorrência de anticorpos irregulares em pacientes que foram submetidos a múltiplas transfusões sanguíneas. No geral, os objetivos propostos para este trabalho foram alcançados, destacando-se:

A história do sistema de grupos sanguíneos e sua importância na medicina transfusional foram discutidos, incluindo antígenos e anticorpos relevantes. Antígenos de baixa frequência foram destacados, enfatizando a tendência de desenvolver anticorpos contra eles. O conceito e significado clínico de anticorpos irregulares foram introduzidos. Foi enfatizada a importância da identificação de aloanticorpos devido à imprevisibilidade de sua ocorrência e potencial para reações hemolíticas, promovendo a pesquisa de anticorpos irregulares em doadores e receptores de sangue. A identificação de anticorpos irregulares em politransfundidos foi ressaltada como essencial na prática transfusional, e o uso de hemocomponentes com fenotipagem de sistemas sanguíneos específicos foi recomendado para reduzir a aloimunização e reações transfusionais hemolíticas.

Em conclusão, a aloimunização eritrocitária é influenciada por fatores intrínsecos do doador e do receptor, além de fatores ambientais, como processos inflamatórios. Portanto, é essencial realizar provas de compatibilidade para cada unidade de concentrado de hemácias doada, mesmo que haja compatibilidade fenotípica prévia. A investigação contínua dos fatores que contribuem para a formação de aloanticorpos, além dos fatores relacionados às reações hemolíticas transfusionais, é fundamental melhorar e garantir a segurança transfusional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia Básica: Funções e distúrbios do sistema imunológico**. 2ª ed. 2007, Elsevier, Ltda.

ALVES, S. G. R. R. **Doença hemolítica perinatal e suas principais ferramentas de diagnóstico laboratorial: Uma revisão de literatura**. Universidade federal do Rio Grande do Norte, dezembro, 2022.

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

AMARAL, D. N. et al. **Faixa etária de mulheres com anticorpos irregulares antieritrocitários no laboratório municipal de saúde pública de Recife**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Volume 43, Supplement 1, October 2021, Page S391.

ALTAIR, R. A. **Imunoglobulinas**. 2019.

BONEQUINI, P. J., GARCIA, P. C. **Manual de Transfusão Sanguínea para Médicos**. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2017.

CUNHA, C. F. et al. **Prevalencia de Anti-E e Anti-K em pacientes aloimunizados de um hospital universitário**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Volume 44, Supplement 2, October 2022, Page S452.

CAVALCANTE, R. B. A. **Revisão bibliográfica das características sócio demográficas dos doadores de sangue**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN Sistema de Bibliotecas – SISBI. Natal, 2022.

CRUVINEL, et al. **Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória**. Rev Bras Reumatol 2010;50(4):434-61.

COELHO-CASTELO, et al. **Resposta imune a doenças infecciosas**. Medicina (Ribeirão Preto) 2009;42(2): 127-42.

DAMACENA, M. I. S. et al. **Frequência Fenotípica, Alélica e Genotípica dos Grupos Sanguíneos ABO e Rh entre os Moradores da Comunidade Novo Cruzeiro, Alta Floresta/MT**. Ensaios e Ciências, v.26, n.1, 2022, p.105-111.

FERREIRA, B. M; PAULA, M. R. J. **Determinação da frequência de anticorpos irregulares pós-transfusionais**. Bárbara Mendes Ferreira, Milton R. de Paula Júnior Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, v. 13, n. 2, p. 79-86, jul. /dez. 2015.

FREIRE, M. R. L. C. et al. **Importancia dos testes imuno-hematologicos em receptores de sangue e a ocorrência das reações transfusionais**. Eletronic J ournal of P harmacy, vol. X I I, Suplemento, p. 56-59, 2 015.

GOMES, J. G. C. **Plataformas digitais como modelos de negócio: Uma pesquisa exploratória**. SADSJ – South American Development Society Journal | Vol.05 | Nº. 13 | Ano 2019.

GALDINO, K. C. G., PETRONI, T. F. **A importância dos exames imuno-hematológicos na transfusão sanguínea.** Revista Saúde UniToledo, Araçatuba, SP, v. 02, n. 01, p. 26-35, ago. 2018.

GIRELLO, KUHN. **Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária.** 2002.

IWAKAMI, C. L., et al. **Pesquisa de anticorpos irregulares em pacientes vítima de trauma em hospitais públicos no Distrito Federal de 2007 a 2013.**

KATAGIRI, S., VALADARES, B. L. B. **Fundamentos de imunologia.** 2012.

LORENTZ, R. P. et al. **Identificação de anticorpos irregulares em pacientes atendidos na agência transfusional no hemocentro regional de Santa Maria durante o período de pandemia de Covid-19.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Volume 43, Supplement 1, October 2021, Pages S321-S322.

LARA, B. S.; RAMOS, C. F. L.; SILVA, S. F. J. **Fenotipagem eritrocitária de antígenos pouco usuais e sua importância em transfusões sanguíneas.** Trabalho apresentado no curso de Biomedicina no Centro Universitário Una – Campus Aimorés. Belo Horizonte, 2022.

LIMA, L. R. et al. **Perfil de anticorpos irregulares antieritrocitários em doadores de sangue do HEMOPE Recife.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Volume 43, Supplement 1, October 2021, Pages S400-S401.

MARTINS, P. et al. **Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Rio de Janeiro, v. 30, n. 4, p. 272-276, jul./aug. 2008.

MARVULO, N. L. et al. **Transfusão de eritrócitos em crianças internadas em unidade de terapia intensiva pediátrica.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 390-395, out./dez. 2006.

MESQUITA et al. **Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B.** Rev Bras Reumatol 2010;50(5):552-80.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Imuno-Hematologia laboartorial.** Brasília – DF, 2014.

OLIVEIRA, RIBEIRO, VIZZONI. **Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia.** Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, Rio de Janeiro, 2013.

RIBEIRO, N, N, L. **Doença Hemolítica Perinatal: Uma breve revisão de literatura.** Universidade federal Fluminense, Instituto de saúde de Nova Friburgo, 2017.

SILVA, R. et al. **Variabilidade dos sistemas de grupos sanguíneos ABO e RH em mulheres doadoras de sangue em Primavera do Leste, MT.** Biodiversidade, Rondonópolis, v. 10, n. 1, p. 208-212, jan./dez. 2011.

SILVA, T. C. P.; FERREIRA, T. A. C. **A importância da fenotipagem eritrocitária na prevenção da aloimunização.** Belo Horizonte, 2021.

SANTANDER, N. C. L. F. **Principais Anticorpos Irregulares em Politransfundidos: Uma revisão de literatura.** Universidade federal do Rio Grande do Norte, junho, 2019.

SOUSA, A. S., OLIVEIRA, G. S., ALVES, L. H. **A pesquisa bibliográfica: Princípios e fundamentos.** Cadernos da Fucamp, v.20, n.43, p.64-83/2021.

SENA, A. D., et al. **Visão geral da imunidade inata e adaptativa.** Aula apresentada no dia 1 de junho de 2021. Faculdade Pernambucana de Saúde. 2021.

SOUSA, A. E. **Imunologia.** Rev. Ciência Elem., V8(03):037. 2020.

TAMELINI, D, V. **Sistema ABO e sua relação transfusional e fator de coagulação.** Amparo – SP, 2023.

VIZZONI, A. G., SILVA, F. R. M. **Teste de antiglobulina humana: Uma revisão de literatura.** Eletronic Journal of Pharmacy, vol. XII, n. 3, p. 5-14, 2015.

VELOSO, P. H. F. et al. **Sistema Imune: Onde os defensores habitam.** Setembro, 2022.

WINCKLER, M. A. et al. **Perfil de anticorpos irregulares identificados em pacientes do hospital São Lucas da PUCRS.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Volume 42, Supplement 2, November 2020, Page 396.