



ESCOLA SUPERIOR DE  
TECNOLOGIA DA SAÚDE  
DE LISBOA



POLITÉCNICO  
DE LISBOA

POLYTECHNIC  
UNIVERSITY  
OF LISBON



U!REKA  
EUROPEAN UNIVERSITY

Instituto Politécnico de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Dissertação de Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais - 2º Ano

Ano Letivo 2023/2024

**“Prevalência de aloimunização eritrocitária nos pacientes do Serviço de Imuno-hemoterapia do Baixo Alentejo - Uma ferramenta para a segurança do doente e melhoria contínua da Qualidade”**

Discente:

Lénia Fernanda Faria Azevedo

Nº 2020197

Orientadores:

Professor Doutor Fernando Bellém - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Professor Doutor António Robalo Nunes - Hospital das Forças Armadas

12, 2024



Instituto Politécnico de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Dissertação de Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais - 2º Ano

Ano Letivo 2023/2024

**“Prevalência de aloimunização eritrocitária nos pacientes do Serviço de Imuno-hemoterapia do Baixo Alentejo - Uma ferramenta para a segurança do doente e melhoria contínua da Qualidade”**

Discente:

Lénia Fernanda Faria Azevedo, N° 2020197

Orientadores:

Professor Doutor Fernando Bellém - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Professor Doutor António Robalo Nunes - Hospital das Forças Armadas

Júri:

Presidente: Professora Doutora Ana Sofia Tavares - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Arguente: Especialista Ana Sofia das Mercês Godinho - Hospital Egas Moniz - Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

12, 2024

## **Direitos de cópia**

---

Autorizo a ESTESeL, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa e o Instituto Politécnico de Lisboa o direito de arquivar e publicar a presente dissertação de mestrado e de divulgar em repositórios científicos para fins educacionais ou de pesquisa não comercial, desde que os créditos sejam atribuídos ao autor e editor.

Copyright© 2024 – Lénia Fernanda Faria Azevedo

## **Agradecimentos**

---

Gostaria de expressar os meus sinceros agradecimentos a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos meus orientadores, Professor Doutor Fernando Bellém e Professor Doutor António Robalo Nunes, o meu profundo agradecimento pela disponibilidade, paciência, colaboração e generosidade na partilha de conhecimentos.

A todos os colaboradores do serviço de Imuno-hemoterapia da ULSBA, EPE, que considero a minha segunda casa, o meu muito obrigada.

À minha família, que sempre esteve ao meu lado, pelo apoio emocional e motivacional, especialmente aos meus filhos, Helena e Francisco.

## Resumo

---

A aloimunização eritrócitária corresponde a uma resposta imunológica contra antígenos que não são próprios do organismo, podendo ter várias implicações. As análises imuno-hematológicas são de extrema importância, são os estudos laboratoriais, que previnem e impedem que os pacientes sejam expostos a antígenos estranhos e sofram as consequências de uma imunização.

O risco da aloimunização decorre da exposição a antígenos por parte do receptor e está dependente de vários fatores, nomeadamente a sua imunidade, constituição genética, comorbilidades, idade, género, histórico gestacional (aplicável às mulheres), histórico transfusional e histórico/diagnóstico clínico.

A segurança transfusional e a hemovigilância devem ser objetivos prioritários na gestão da qualidade transfusional, a aloimunização pós-transfusional é considerada em hemovigilância como uma reação adversa à transfusão podendo ter várias implicações.

Este estudo consistiu na determinação da prevalência de aloimunização eritrócitária nos pacientes do serviço de Imuno-hemoterapia da ULSBA, EPE. É um estudo retrospectivo entre 2015 e 2020, que consistiu em estudar o Teste de Antiglobulina Indireto (TAI) de 10832 pacientes, para analisar a presença de aloimunização eritrócitária.

As mulheres apresentaram uma maior prevalência de aloimunização, principalmente devido à gravidez e maior expectativa de vida. A faixa etária com maior aloimunização foi entre 61-80 anos. Os anticorpos mais comuns foram o Anticorpo anti-D e anti-E. As transfusões de sangue e a gravidez foram os principais fatores de aloimunização.

A prevalência de aloimunização eritrócitária no SIH da ULSBA, EPE, entre 2015 e 2020 foi de 1,72%, valor que se encontra dentro da média dos valores encontrados na literatura (0,46-2,4%).

## Abstract

---

Erythrocyte alloimmunization corresponds to an immune response against antigens that are not native to the organism and can have several implications. Immunohematological analyses are of utmost importance, as these laboratory studies prevent and avoid patients' exposure to foreign antigens, mitigating the consequences of immunization.

The risk of alloimmunization arises from the recipient's exposure to antigens and depends on various factors, including their immunity, genetic makeup, comorbidities, age, gender, pregnancy history (applicable to women), transfusion history, and clinical history/diagnosis.

Transfusion safety and hemovigilance should be priority objectives in transfusion quality management. Post-transfusion alloimmunization is considered an adverse transfusion reaction in hemovigilance and can have multiple implications.

This study aimed to determine the prevalence of erythrocyte alloimmunization among patients at the Immunohematology Service of ULSBA, EPE. It is a retrospective study conducted between 2015 and 2020, involving the analysis of the Indirect Antiglobulin Test (IAT) in 10.832 patients to assess the presence of erythrocyte alloimmunization.

Women exhibited a higher prevalence of alloimmunization, mainly due to pregnancy and longer life expectancy. The age group with the highest rate of alloimmunization was 61-80 years. The most common antibodies were anti-D and anti-E. Blood transfusions and pregnancy were identified as the main factors contributing to alloimmunization.

The prevalence of erythrocyte alloimmunization in the SIH of ULSBA, EPE, between 2015 and 2020 was 1.72%, a figure within the average range reported in the literature (0.46-2.4%).

**Índice**

Direitos de cópia.....	iv
Agradecimentos .....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Índice .....	viii
Lista de abreviaturas .....	xi
Índice de Figuras.....	xii
Índice de Gráficos .....	xiii
Índice de Tabelas .....	xiv
1. Introdução .....	1
1.1 Problemática a estudar .....	2
1.2 Objetivos gerais do estudo.....	3
1.3 Objetivos específicos .....	3
2. Fundamentação teórica, estado de arte .....	4
2.1 Sistemas de grupo sanguíneo.....	4
2.1.1 Sistema de grupo ABO .....	6
2.1.2 Sistema de grupo Rh.....	7
2.1.3 Sistema de grupo MNS.....	8
2.1.3 Sistema de grupo P1PK.....	9
2.1.4 Sistema de grupo Kell .....	9
2.1.5 Sistema de grupo Duffy.....	10
2.1.6 Sistema de grupo Kidd.....	10
2.1.7 Sistema de grupo Lewis .....	11
2.1.8 Sistema de grupo Luterano .....	11
2.1.9 Sistema de grupo I.....	12
2.2 Classificação de antigénios e anticorpos.....	12
3. Aloimunização .....	15

3.1 Aloimunização na gravidez e doença hemolítica do feto e recém-nascido aloimune (DHFRN).....	15
3.1.1 Aloimunização Rh .....	15
3.1.2 Aloimunização ABO .....	17
3.1.3 Aloimunização por grupos <i>minor</i> .....	18
3.2 Aloimunização na transfusão de sangue.....	18
4. Qualidade em Medicina Transfusional.....	19
5. Serviço de Imuno-hemoterapia, ULSBA, EPE .....	20
5.1 ULSBA, EPE, caracterização, missão e valores.....	20
5.2 Serviço de Imuno-hemoterapia, organização .....	22
5.3 Sistema de Gestão de Qualidade do SIH.....	22
6. Revisão de Literatura .....	24
7. Desenho do estudo/Metodologia .....	26
7.1 População e elegibilidade da amostra.....	26
7.2 Amostra .....	26
7.3 Variáveis estudadas.....	27
7.4 Instrumentos de recolha de dados e análise estatística .....	27
7.5 Pressupostos Éticos.....	28
7.6 Técnica e princípio do teste usado no estudo .....	28
7.6.1 Colheita e preparação das Amostras .....	30
7.6.2 Reagentes usados para TAI e identificação de anticorpos .....	30
8. Resultados .....	32
8.1 Prevalência de aloanticorpos por sistema sanguíneo ABO/Rh e fenótipo Rh/Kell32	
8.2 Prevalência de aloanticorpos e distribuição por género e faixas etárias.....	34
8.2.1 Distribuição de anticorpos do género feminino por faixas etárias .....	36
8.2.2 Distribuição de anticorpos do género masculino por faixas etárias.....	37
8.3 Distribuição de anticorpos nas mulheres com histórico gestacional .....	38
8.4 Correlação entre histórico gestacional e anticorpo Anti-D .....	40
8.5 Correlação entre aloimunização e histórico transfusional.....	40

8.5.1	Frequência de anticorpos dos pacientes género masculino sem histórico transfusional.....	41
8.5.2	Frequência de anticorpos dos pacientes género feminino sem histórico transfusional.....	42
8.6	Tabulação cruzada género feminino com histórico transfusional com histórico de gravidez.....	43
8.7	Distribuição aloimunização com os serviços requisitantes e diagnóstico clínico..	44
9.	Discussão de Resultados .....	46
11.	Conclusão .....	49
14.	Referências bibliográficas.....	51
Anexo I	.....	56
Anexo II	.....	58
Anexo III	.....	60
Anexo IV	.....	62

## Lista de abreviaturas

---

Ac: Anticorpo

Ag: Antígeno

B-on: Biblioteca do Conhecimento Online

CAD: Centro de Aconselhamento de Detecção

CDP: Centro de Diagnóstico Pneumológico

DGS: Direção-Geral da Saúde

DHFRN: Doença Hemolítica do Feto e Recém-Nascido

DL: Decreto-Lei

IPST: Instituto Português do Sangue e da Transplantação

ISBT: International Society of Blood Transfusion

ISO: International Organization for Standardization

NP EN ISSO: Norma Portuguesa de adoção da Norma Europeia ISO

NUT: Nomenclatura de Unidade Territorial

SCIELO: Scientific Electronic Library Online

SClínico: Software Clínico utilizado na gestão de informação clínica

SIBAS: Sistema de Informação de Bancos de Sangue

SIH: Serviço de Imuno-hemoterapia

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TAD: Teste de Antiglobulina Direto

TAI: Teste de Antiglobulina Indireto

TRALI: Lesão Pulmonar Aguda Associada à Transfusão

ULSBA, EPE: Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, Entidade Pública Empresarial

URAP: Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados

USP: Unidade de Saúde Pública

## Índice de Figuras

---

Figura 1: Membrana de eritrócito com antígenos de grupos sanguíneos representados.....	4
Figura 2: Representação do mapa Portugal continental Nuts (Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos) e Beja .....	20

## Índice de Gráficos

---

Gáfico 1: Representação da percentagem de aloimunização no SIH, ULSBA, EPE:.....	32
Gáfico 2: Prevalência de aloimunização de acordo com o grupo sanguíneo. ....	33
Gáfico 3: Prevalência de aloimunização de acordo com o fenótipo Rh/Kell.....	33
Gáfico 4: Distribuição de anticorpos por género feminino e masculino. ....	35
Gáfico 5: Distribuição de anticorpos por faixa etária. ....	36
Gáfico 6: Distribuição de anticorpos de acordo com o histórico gestacional. ....	38
Gáfico 7: Distribuição de anticorpos por pacientes com histórico transfusional. ....	41
Gáfico 8: Distribuição da percentagem de aloimunização eritrócitária pelos serviços requisitantes. ....	45

## Índice de Tabelas

---

Tabela 1: Distribuição dos principais sistemas de grupo sanguíneo segundo ISBT.....	6
Tabela 2 : Representação dos TAI totais e positivos entre e 2015 e 2020.....	32
Tabela 3: Percentagem de anticorpo/anticorpos obtidos na amostra estudada. ....	35
Tabela 4: Percentagem de anticorpo/anticorpos obtidos por faixa etária, género feminino. ....	37
Tabela 5: Percentagem de anticorpo/anticorpos obtidos por faixas etárias, género masculino. .....	38
Tabela 6: Percentagem de anticorpo/anticorpos apresentados nas mulheres com histórico gestacional. ....	39
Tabela 7: Tabulação cruzada: histórico de gestacional * anticorpo Anti-D.....	40
Tabela 8: Teste Qui-quadrado histórico gestacional + Anticorpo Anti-D. ....	40
Tabela 9: Medidas simétricas.....	40
Tabela 10: Caracterização dos 186 pacientes quanto ao histórico transfusional, distribuídos por género.....	41
Tabela 11: Percentagem de anticorpo/anticorpos género masculino sem histórico transfusional.....	41
Tabela 12: Percentagem de anticorpo/anticorpos género feminino, sem histórico transfusional.....	42
Tabela 13: Tabela de contingência histórico de gravidez * histórico transfusional. ....	43
Tabela 14: Caracterização dos anticorpos das 67 pacientes com histórico de gravidez sem histórico transfusional.....	44
Tabela 15: Caracterização dos anticorpos das 19 pacientes com histórico de transfusão e gravidez.....	44

## 1. Introdução

---

A descoberta do sistema de grupo sanguíneo ABO em 1900 por Karl Landsteiner (Prémio Nobel em 1930) lançou as bases para o progressivo conhecimento científico da terapêutica transfusional (1). Esta descoberta representa o conhecimento basilar de todo o atual processo transfusional.

A generalização da prática de transfusão de sangue, em Portugal e no Mundo, aconteceu na última metade do século XX, revolucionou a medicina moderna, permitindo tratar doentes com situações clínicas variadas e muitas vezes com risco de vida. Desde então, o avanço tecnológico e científico nesta área tem conhecido novos e importantes desenvolvimentos, o que tem permitido uma maior eficácia e rentabilização do sangue, permitindo o tratamento dos doentes com componentes sanguíneos de acordo com o seu défice (2).

A aloimunização eritrocitária consiste na resposta imunológica contra antigénios estranhos, podendo ocorrer em consequência de um evento imunizante identificável, como a transfusão sanguínea, transplante de órgãos ou gravidez. Em alguns casos ocorre por causa indeterminada, podendo estar associada a fatores ambientais ou fármacos (3). A aloimunização pode causar reações transfusionais que podem variar desde a ausência de sintomatologia, hemólise, até uma reação fatal e morte do receptor.

A não deteção de um aloanticorpo pode originar uma eventual reação transfusional hemolítica aguda ou tardia de intensidade variável, que pode agravar a condição clínica do recetor (3). A transfusão de concentrados de eritrócitos fenotipicamente correspondentes para os principais antigénios (D, C, c, E, e, Kell) pode prevenir a aloimunização de forma significativa (10).

A segurança do doente em medicina transfusional deve constituir uma das prioridades organizacionais. Para tal é importante a sensibilização dos profissionais envolvidos no processo transfusional, bem como a necessária sistematização dos procedimentos como ferramentas essenciais para a qualidade no process, transfusional.

Em Portugal, a Imuno-hemoterapia, é uma especialidade médica que se dedica à medicina transfusional, ao diagnóstico e tratamento de coagulopatias e outras patologias utilizando processos e tecnologias cientificamente validadas para garantir o diagnóstico e o tratamento de patologias e situações clínicas diversas. As atividades desenvolvidas nesta área têm por base a colheita e análise de sangue humano ou componentes sanguíneos, pelo seu processamento, armazenamento e distribuição para fins terapêuticos (4, 5). O Decreto-Lei n.º 185/2015 de 2 de setembro, estabelece o regime jurídico, normativo da qualidade e

segurança do sangue humano pela qual todos os serviços de Imuno-hemoterapia se regem (5).

## **1.1 Problemática a estudar**

A produção de aloanticorpos antieritrocitários pode afetar pacientes de várias formas. Anticorpos irregulares e clinicamente significativos estão associados a um risco aumentado de reações hemolíticas agudas e tardias após transfusões, além de poderem provocar doença hemolítica no feto e/ou recém-nascido. A incompatibilidade eritrocitária, desenvolvida por alguns pacientes, representa um problema complexo que impacta significativamente os serviços de Imuno-hemoterapia, especialmente na disponibilidade de componentes sanguíneos compatíveis em tempo útil, crucial em situações de urgência ou emergência.

Segundo a literatura, a aloimunização em pacientes politransfundidos pode ser significativamente prevenida quando os componentes sanguíneos são fenotipicamente correspondentes aos principais antígenos dos sistemas Rh e Kell. No entanto, no âmbito do Sistema Português de Hemovigilância, a aloimunização eritrocitária não é de notificação obrigatória, resultando na ausência de dados oficiais publicados.

Dada a necessidade de melhorar a segurança transfusional e a hemovigilância, que são objetivos prioritários em programas de gestão de qualidade, torna-se fundamental otimizar protocolos, recursos, procedimentos e modelos organizacionais para minimizar a aloimunização eritrocitária. Este estudo visa preencher a lacuna de dados oficiais e proporcionar um entendimento mais profundo dessa realidade, utilizando o conhecimento obtido como um instrumento de reflexão e melhoria contínua da prática transfusional no Serviço de Imuno-hemoterapia da ULSBA-EPE.

Face à problemática exposta, apresentam-se as seguintes questões de investigação:

1. Os aloanticorpos anti-eritrocitários com maior prevalência no Serviço de Imuno-hemoterapia da ULSBA-EPE correspondem aos sistemas sanguíneos mais imunogénicos?
2. Existe uma maior prevalência de aloimunização no género feminino?
3. Qual é a prevalência de aloimunização nas gestantes da ULSBA-EPE?
4. A prevalência de aloimunização no Serviço de Imuno-hemoterapia da ULSBA-EPE é superior à disponível na literatura nacional e internacional?

## **1.2 Objetivos gerais do estudo**

Determinar a prevalência de aloanticorpos identificados nos pacientes do Serviço de Imuno-hemoterapia na ULSBA, EPE entre os anos de 2015 a 2020. Com a realização deste estudo pretende-se contribuir para a melhoria dos protocolos transfusionais e para reduzir os riscos associados à aloimunização, especialmente no contexto do Serviço de Imuno-hemoterapia da ULSBA-EPE.

## **1.3 Objetivos específicos**

- ✓ Determinar a prevalência de aloanticorpos por sistema sanguíneo e por tipo de anticorpo.
- ✓ Determinar a prevalência de aloanticorpos por género e faixas etárias.
- ✓ Determinar a prevalência de aloanticorpos nas gestantes.
- ✓ Correlacionar a aloimunização com a história transfusional e gestacional.
- ✓ Correlacionar a aloimunização com o diagnóstico clínico.
- ✓ Correlacionar a prevalência de aloimunização eritrocitária neste serviço, com estudos nacionais e internacionais de entidades de referência.

## 2. Fundamentação teórica, estado de arte

### 2.1 Sistemas de grupo sanguíneo

O termo 'grupo sanguíneo' refere-se à combinação de antígenos de superfície dos eritrócitos de um indivíduo. Os eritrócitos têm uma membrana com uma estrutura complexa com proteínas de superfície ancoradas na membrana, que cruzam a bicamada lipídica ou são adsorvidas na superfície dos eritrócitos (6). Os antígenos estão em locais específicos em diferentes proteínas, glicoproteínas ou glicolipídios que formam partes da membrana eritrocitária com a qual o sistema imunológico pode interagir. A sua especificidade é determinada pela sequência de oligossacarídeos (ABO) ou pela sequência de aminoácidos (Kell, Duffy, Kidd e MNS). Essas proteínas têm inúmeras funções como: transportadores de membrana (Diego e Kidd), moléculas recetoras e de adesão (Duffy e Lutheran), glicoproteínas reguladoras do complemento (Cromer e Knops), enzimas (Yt, Kell e Dombrock), componentes estruturais (Diego e Gerbich) ou componentes do glicocálice (MNS) (6).

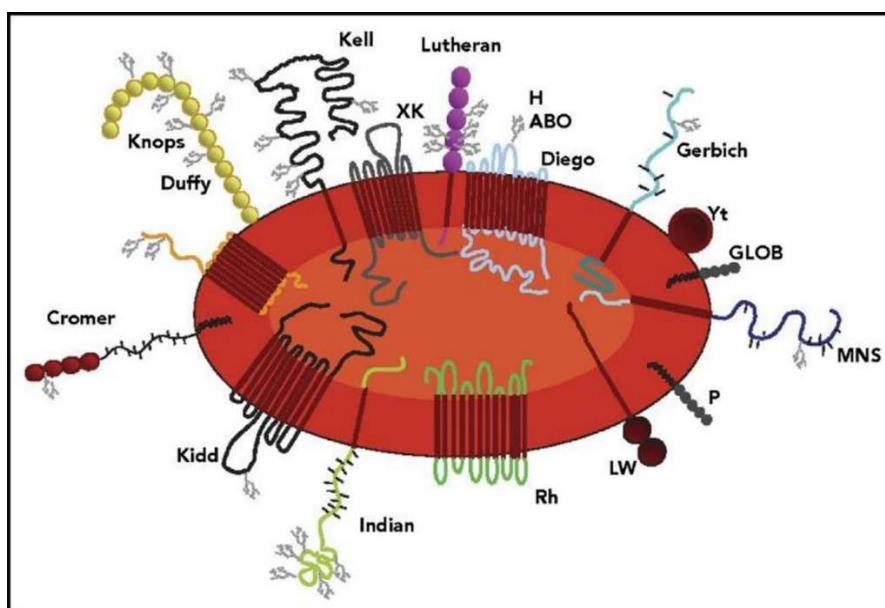


Figura 1: Membrana de eritrócito com antígenos de grupos sanguíneos representados

Fonte: Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: Induction and consequences. *Blood*. 2019;133(17):1821-30.

Os antigénios são definidos por anticorpos que ocorrem "naturalmente" devido ao encontro de antigénios presentes no ambiente ou são formados como resultado da imunização ativa contra antigénios de eritrócitos não próprios, após exposição a eritrócitos humanos de outro indivíduo. É a presença ou ausência, devido à variação hereditária dos antigénios de superfície dos eritrócitos, que define o grupo sanguíneo de um indivíduo.

Os sistemas de grupos sanguíneos são oficialmente definidos como "sistemas de um ou mais antigénios orientados por um único gene ou complexo de dois ou mais genes homólogos intimamente ligados". Cada sistema é geneticamente distinto de todos os outros sistemas de grupo sanguíneo. Para que um sistema de grupo sanguíneo e os seus antigénios sejam reconhecidos, a variação genética subjacente deve ser identificada, sequenciada e confirmada para afetar o fenótipo (7, 8).

A Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT) para Imunogenética de eritrócitos e Terminologia de Grupos Sanguíneos (ISBT WP) tem um registo oficial de todos os sistemas de grupo sanguíneo atualmente reconhecidos. Atualmente, existem 45 sistemas de grupos sanguíneos (Anexo I) reconhecidos, constituídos por 355 antigénios. Estes são determinados geneticamente por 49 genes (9).

O ISBT considerou três categorias para antigénios que ainda não foram associados a sistemas de grupo sanguíneo. As coleções (série 200) foram projetadas para agrupar antigénios que são bioquimicamente, geneticamente ou serologicamente semelhantes onde a base genética ainda não foi descoberta. Existem também duas séries de antigénios; a Série 700 que agrupa antigénios que não se encaixam em nenhum sistema ou coleção com incidência <1% em todas as populações étnicas humanas, e a Série 901 que é constituída por antigénios que têm uma frequência >99% em populações de diferente ascendência étnica (9).

Os antigénios do grupo sanguíneo são de origem genética, sendo que a distribuição de frequência de antigénios varia em diferentes populações. Os sistemas de grupo sanguíneo clinicamente mais significativos são o ABO, Rh, MNS, P1PK, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, Luterano e I (10).

Nº ISBT	Sistema de grupo sanguíneo	Principais antígenos
001	ABO	A, B, A <sub>1</sub>
002	MNS	M, N, S, s, U
003	P1PK	P1, P <sup>k</sup>
004	Rh	D, C, E, c, e
005	Lutheran	Lu <sup>a</sup> , Lu <sup>b</sup>
006	Kell	K, k, Kp <sup>a</sup> , Kp <sup>b</sup> , Js, Js <sup>b</sup>
007	Lewis	Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>
008	Duffy	Fy <sup>a</sup> , Fy <sup>b</sup> , Fy <sup>3</sup>
009	Kidd	JK <sup>a</sup> , JK <sup>b</sup> , JK <sup>3</sup>
027	I	I

Tabela 1: Distribuição dos principais sistemas de grupo sanguíneo segundo o ISBT.

### 2.1.1 Sistema de grupo ABO

Este sistema sendo o mais importante na terapia transfusional e o primeiro a ser descrito por Landsteiner, permitiu o reconhecimento de que os anticorpos para os antígenos A e B estão presentes quando o antígeno correspondente está ausente. É o único sistema sanguíneo onde os anticorpos recíprocos são previsíveis e regularmente presentes nos soros da maioria dos indivíduos. Devido a esses anticorpos a transfusão de sangue incompatível pode provocar no receptor hemólise intravascular grave, ou outras manifestações de reação transfusional hemolítica aguda, podendo ser causa de morte (6, 11).

Os genes que definem este sistema estão localizados no cromossoma 9, controlado por vários alelos, sendo 4 comuns UMA<sub>1</sub>, UMA<sub>2</sub>, B e O e por vários alelos raros como o UMA<sub>3</sub>, UMA<sub>x</sub> e UMA<sub>m</sub>, constituído por 286 alelos e 537 variantes. A expressão dos antígenos nos eritrócitos ABO estão dependentes da presença de ambos os genes H (ou FUT1 gene), (H dominante e h recessivo), e os genes ABO. Os *loci* para estes genes não estão ligados, estão funcionalmente ligados, não codificam diretamente para antígenos dos eritrócitos, mas para enzimas, as transferases. A H-transferase (fucosiltransferase 1, gene FUT1) adiciona o açúcar L-fucose a um substrato precursor, que é uma cadeia de carboidratos já expressa na membrana dos eritrócitos. O 3-uma-N-acetil-galactosaminiltransferase (a enzima produzida pelo gene UMA, denominado A-transferase) e 3-uma-galactosiltransferase (a enzima produzida pelo gene B, denominado B-transferase) pode agir. A A-transferase adiciona outro resíduo de açúcar denominado N-acetil-D-galactosamina, que resulta na expressão do antígeno A nos eritrócitos. Da mesma forma, a B-transferase adiciona o resíduo de açúcar D-galactose e as células também expressam o antígeno B. Estes eritrócitos, como resultado das ações da H-transferase, da A-transferase e da B-transferase, formam o grupo AB. Portanto, o antígeno do grupo A é expresso quando as H e A-transferases são as duas

enzimas presentes; o antígeno do grupo B é expresso quando as H e B-transferases são as enzimas presentes e, no caso do grupo O, apenas a H-transferase está presente (6, 12).

Os indivíduos que têm os genes *HH* ou *Hh* são a base para a manifestação de todos os antígenos do sistema ABO. O seu grupo sanguíneo será determinado pela presença ou não dos genes *A* e *B*.

#### 2.1.1.1 Subgrupos no sistema ABO

Os subgrupos ABO apresentam fenótipos que diferem na quantidade de antígeno existente nos eritrócitos. Advêm de variações genéticas que resultam numa grande variedade de expressões enfraquecidas dos antígenos.

Subgrupos de A são mais comumente encontrados do que subgrupos de B, os dois principais subgrupos de A são o  $A_1$  e  $A_2$ . Subgrupos mais fracos que  $A_2$  ( $A_3$ ,  $A_x$ ,  $A_{end}$ ,  $A_{int}$ ,  $A_m$ ,  $A_{el}$ ), em que a reatividade antigênica é inferior à dos glóbulos  $A_2$ . Diferem no número e distribuição dos receptores A na membrana eritrocitária e apresentam diferença qualitativa na estrutura, são caracterizados por números decrescentes de antígeno A nos eritrócitos e um aumento recíproco na atividade do antígeno H. Os subgrupos B são muito raros, são encontrados predominantemente em população com alta frequência do grupo B (4, 6, 13).

#### 2.1.2 Sistema de grupo Rh

O sistema de grupo Rh é um dos sistemas sanguíneos mais complexos, multialélico com mais de 55 especificações antigénicas. O locus para os genes Rh (RHD e RHCE) localiza-se no braço curto do cromossoma 1, codificam os polipeptídeos não glicosilados que expressam os antígenos Rh. Um gene, designado RHD, determina a presença de uma proteína transmembrana que confere atividade D no eritrócito. Em indivíduos D negativo, o gene RHD é suprimido, o fenótipo D negativo está associado a um fenótipo inativo, mutado ou parcial do gene RHD. O gene RHCE determina os antígenos C, c, E, e, sendo estes os principais antígenos Rh. Os seus alelos são RHCE, RHcE, RHCE e RHce. A presença ou ausência de do gene RHD juntamente com um dos 4 alelos do gene RHCE, pode resultar em 8 combinações possíveis (6, 10, 15).

Os indivíduos Rh Positivos herdam os 2 genes Rh, o RHD emparelhado com um dos alelos RHCE de cada progenitor, cada um produz uma proteína inserida na membrana dos eritrócitos, cuja estrutura sugere função de transporte transmembranar. Os Rh negativos não têm o gene RHD, apresentam apenas o gene RHCE.

O antígeno D é predominante na maioria da população, é o antígeno clinicamente mais significativo do sistema Rh, por ser muito imunogénico. Podendo expressar-se também como D fraco ou D parcial. O D fraco resulta de uma expressão menor que o normal do antígeno D, com menos locais de expressão na membrana eritrócitária. Decorrendo principalmente de mutações no RHD, resultando na alteração da codificação de aminoácidos previstos para serem intracelulares ou transmembranares de D, afetando a inserção e eficiência, refletindo-se em menor quantidade de Proteína D na membrana dos eritrócitos (6, 16).

O D parcial é um fenótipo raro, estudos moleculares mostraram os mecanismos genéticos que estão na origem dos fenótipos parciais D e mostraram que os fenótipos surgem como resultado de trocas entre o gene RHCE e o gene RHD, ou de mutações que resultam da ausência de um ou mais epítomos do antígeno D (constituído por um mosaico de epítomos). O D parcial está classificado em várias classes como II, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, Va, VI, VII entre outros, sendo o VI o mais comum.

Pacientes com D fraco geralmente não produzem anti-D, sendo geralmente considerados como D positivos não necessitam de administração de imunoglobulina anti-D pré ou pós-natal. A localização transmembranar ou citoplasmática das alterações de aminoácidos na proteína D alterada não resulta na perda de epítomos, ao contrário dos indivíduos do tipo D parcial que podem desenvolver anti-D clinicamente significativo, sendo estes pacientes considerados D negativos (6).

### 2.1.3 Sistema de grupo MNS

Este complexo grupo sanguíneo foi o segundo a ser descrito, constituído por 49 antígenos, os sendo os mais comuns são M/N e S/s/U. Os antígenos MN estão localizados na glicoforina A (GPA, CD235a), e os Ss na glicoforina B (GPB, CD235b), alguns dos quais resultam de recombinação génica (originando glicoforinas híbridas). São sialoglicoproteínas (ácido siálico, açúcar e proteína) na membrana eritrocitária (17)(6). Estas proteínas são membranas tipo I de passagem única, são glicoproteínas fortemente O-glicosiladas. O GPA é constituído por 131 aminoácidos, enquanto o GPB é constituído por 72 aminoácidos, ambos têm uma sequência líder de 19 aminoácidos. A GPA é codificado pelo gene GYPA, a GPB é codificada pelo gene GYPB (18).

Os anticorpos anti-M e anti-N não são clinicamente significativos, uma vez que não é comum que reajam a 37°C. Já os anticorpos anti-S e anti-s, embora detetados com menos frequência, são clinicamente significativos, uma vez que se podem ligar ao complemento, podendo estar implicados em DHFRN e reação hemolítica grave causada por transfusão (6).

### 2.1.3 Sistema de grupo P1PK

Ao contrário de outros sistemas de grupos sanguíneos, existem ainda dúvidas relativamente à base molecular deste sistema. Desde a descoberta do primeiro antígeno P1, a nomenclatura do sistema passou por várias mudanças (19).

O sistema P1PK compreende três antígenos glicoesfingolipídeos: Pk, P1 e NOR, todos sintetizados por uma glicosiltransferase denominada Gb3/CD77 sintase. O antígeno Pk está presente na maioria dos indivíduos, enquanto a frequência P1 é menor e varia regionalmente, subjacente a dois fenótipos comuns: P1, se o antígeno P1 estiver presente e P2, quando o P1 estiver ausente. Além disso, a associação desses antígenos com os antígenos P, PX2 e LKE tornam o sistema mais complexo. O fenótipo P resulta de homoziguidade ou heteroziguidade composta por mutações inativadoras no gene A4GALT, que codifica a enzima responsável pela conversão da lactosilceramida em Pke paraglobosídeo para P1 (20).

Os fenótipos nulos e NOR são extremamente raros. O antígeno PkO é expresso nos eritrócitos da maioria dos indivíduos (exceto no fenótipo nulo, denominado p), enquanto que o P1 varia em diferentes populações: 30% em japoneses, 80% em caucasianos, 94% em negros, subjacente a dois fenótipos comuns: P1 se o antígeno P1 estiver presente, e P2 se P1 estiver ausente (19).

Análogos aos anticorpos ABO, IgM e/ou IgG de ocorrência natural estão geralmente presentes no plasma de indivíduos sem antígenos do sistema P1PK. A maioria dos anticorpos P1 são geralmente fracos, não reativos a/ou acima de 25 ° C e não causam HTRs. São raros os casos de anti-P1 reativo a 37°C, como causadores de HTRs imediatas ou tardias graves (20).

### 2.1.4 Sistema de grupo Kell

O sistema de grupo sanguíneo Kell é atualmente composto por 39 antígenos e é um dos sistemas clinicamente mais importantes, devido ao risco de imunização. Alguns dos seus antígenos estão agrupados em pares de antígenos antitéticos de alta e baixa frequência, outros expressam-se de forma independente. Os antígenos antitéticos mais comumente encontrados são: KEL1 (K, "Kell") e KEL2 (k, "Cellano"); KEL3 (Kpuma), KEL4 (Kpb) e KEL21 (Kpc); e KEL6 (Jsuma) e KEL7 (Jsb). O sistema de grupo Kell pode também estar associado ao grupo sanguíneo XK (ISBT 019) e ao grupo Gerbich (ISBT 020), traduzindo-se num aumento da sua complexidade (6, 21).

Os antígenos do sistema de grupo sanguíneo Kell estão expressos na glicoproteína Kell, resultam de substituições de aminoácidos, derivados de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene KEL localizado no cromossomo 7. Esta glicoproteína possui uma sequência homóloga com a família de endopeptidases neutras (Neprilina zinco-metaloproteinase), uma enzima conversora de endotelina 3, podendo clivar também os precursores de endotelinas 1 e 2, porém com menos eficiência. Endotelinas são potentes vasoconstritores e é possível que a glicoproteína Kell esteja envolvida na regulação do tônus vascular (6, 22).

### 2.1.5 Sistema de grupo Duffy

O sistema de grupo Duffy é constituído pelos antígenos  $Fy^a$ ,  $Fy^b$ ,  $Fy^3$ , transportados por uma glicoproteína ácida multipassagem, que atravessa a membrana eritrocitária sete vezes designada como receptor de Quimiocinas Atípicas 1 (ACKR1), (anteriormente conhecido como Duffy Antigen Receptor para Quimiocinas: DARC) (23).

O gene ACKR1 localiza-se no cromossomo 1q23.2, é o gene que codifica uma glicoproteína que expressa os antígenos do grupo sanguíneo Duffy. Este gene é transcrito em duas variantes de mRNA produzindo duas isoformas, codificando proteínas com 338 e 336 aminoácidos (23, 24).

A glicoproteína Duffy é um receptor que se liga a quimiocinas das classes CXC e CC16-18. Exemplos de quimiocinas CXC são interleucina-8 (IL-8) e atividade estimuladora de crescimento de melanoma (MGSA), enquanto as quimiocinas CC incluem regulação na ativação e proteína quimiotática de monócitos. A principal função descrita para o gene ACKR1 é que ele efetivamente sustenta os níveis homeostáticos de quimiocinas circulantes, modula os gradientes de quimiocinas entre os tecidos e o sangue para mediar o influxo de neutrófilos e monócitos dos vasos sanguíneos para os tecidos durante as respostas imunes (24).

### 2.1.6 Sistema de grupo Kidd

O sistema de grupo sanguíneo Kidd é constituído por 2 antígenos antitéticos, Jka e Jkb, juntamente com um terceiro antígeno de alta incidência, Jk3. O antígeno Jk3 é expresso em todos os indivíduos, com exceção para os que apresentam o fenótipo raro Kidd-nulo. A glicoproteína que transporta os antígenos Kidd é uma proteína constituída por 389 aminoácidos com 10 domínios de membrana que funciona como um transportador de ureia

nas células endoteliais dos vasos renais e nos eritrócitos (25). O gene HUT11/UT-B/JK (SLC14A1) que codifica esta glicoproteína está localizado no cromossomo 18q12-q21. Os antígenos Jka e Jkb são o resultado de um polimorfismo de um único nucleotídeo presente no nucleotídeo 838 resultando num aminoácido aspartato ou asparagina na posição 280, respectivamente. A aloimunização ao grupo sanguíneo Kidd pode causar reações transfusionais hemolíticas agudas comuns a todos os antígenos de grupos sanguíneos clinicamente relevantes, os antígenos Kidd podem causar reações transfusionais hemolíticas tardias devido à forte resposta anamnésica produzida por anticorpos direcionados contra antígenos Kidd. O fenótipo Kidd-nulo é extremamente raro na maioria dos grupos étnicos, mas é clinicamente significativo devido à capacidade daqueles com o fenótipo Kidd-nulo de produzir anticorpos direcionados contra o antígeno Jk3 de alta incidência. Os anticorpos anti-Jk3 comportam-se em concordância com anti-Jka ou anti-Jkb possuindo a capacidade de causar reações hemolíticas agudas e tardias. Anticorpos contra qualquer um dos 3 antígenos Kidd também podem ser uma causa de doença hemolítica do feto e do recém-nascido, embora geralmente seja leve (6, 26).

### 2.1.7 Sistema de grupo Lewis

O sistema de grupo sanguíneo Lewis é constituído pelos antígenos Le<sup>a</sup> e Le<sup>b</sup>, formado pela ação sequencial de glicotransferases específicas. A expressão destes antígenos depende das interações epistáticas entre os genes FUT2 (19q13.3) e FUT3 (19p13.3), que codificam as  $\alpha(1,2)$  fucosiltransferase e a enzima  $\alpha(1,3/4)$  fucosiltransferase, respectivamente (8).

O gene *FUT3* codifica a fucosiltransferase FUTIII a qual fucosila o oligossacarídeo precursor lactotetraosilceramídeo, para formar o antígeno Le<sup>a</sup>. A fucosiltransferase FUTII, codificada pelo gene *FUT2*, fucosila o mesmo precursor para formar o antígeno H tipo 1. A posterior fucosilação desse antígeno pela FUTIII dá origem ao antígeno Le<sup>b</sup> (27).

Os antígenos Le<sup>a</sup> e Le<sup>b</sup> são expressos no trato gastrointestinal, no fígado, no pâncreas e nos rins, a partir dos quais é transferido para o plasma e, posteriormente, adsorvidos pelos eritrócitos (28).

### 2.1.8 Sistema de grupo Luterano

O sistema de grupo sanguíneo Luterano é constituído por 29 antígenos transportados por uma única glicoproteína conhecida como CD239, molécula de adesão celular basal (B-CAM

glicoproteína Luterana). B-CAM é uma proteína codificada pelo gene LU localizado no cromossomo 19q13.2 (29).

A base molecular para a maioria dos alelos é o resultado de um polimorfismo de nucleotídeo único, que resulta na substituição do aminoácido na posição 77 (troca de arginina por histidina) da glicoproteína. Esta glicoproteína apresenta 5 domínios extracelulares de imunoglobulina (IgSF) com propriedades de adesão e sinalização intracelular, pode estar envolvida na facilitação do movimento das células eritroides em maturação da ilha eritroblástica da medula óssea para a circulação periférica e pode desempenhar um papel na migração de progenitores eritroides do fígado fetal para a medula óssea (29).

### 2.1.9 Sistema de grupo I

O sistema de grupo sanguíneo I é constituído por um antígeno I, transportado por cadeias ramificadas de carboidratos na membrana dos eritrócitos. A glucosaminil (N-acetil) transferase 2 sintetiza este antígeno nos eritrócitos, é constituída por 402 aminoácidos e é codificada pelo gene GCNT2.

O antígeno I é expresso em todas os eritrócitos adultos normais. A expressão varia com a idade e com a doença, e o grau de expressão varia consideravelmente entre os indivíduos (6).

## 2.2 Classificação de antígenos e anticorpos

A maioria dos antígenos é de origem biológica, apresentando um determinante antigénico real (ou epítopo). Este determinante é frequentemente acoplado a um transportador, como um eritrócito (que tem na sua superfície muitos determinantes ou epítomos antigénicos diferentes). Os antígenos do grupo sanguíneo são expressos nos eritrócitos e em fatores solúveis no plasma. Esses antígenos podem induzir a formação de novos anticorpos no recetor ou provocar uma reação antígeno-anticorpo se o anticorpo correspondente ao antígeno introduzido durante a transfusão já estiver presente no recetor. Por outro lado, os anticorpos presentes no plasma transfundido podem reagir com os antígenos do hospedeiro correspondentes.

O anticorpo (Ac) é uma imunoglobulina especificamente reativa, produzida em resposta ao estímulo imunogénico, sendo o objetivo do anticorpo reagir e destruir o imunogénico que estimulou sua produção. A especificidade de um anticorpo é determinada pela forma da região variável das cadeias leves, ou seja, um anticorpo liga-se a um antígeno que tem uma

estrutura complementar à região variável do anticorpo, caracterizados pela sua especificidade.

Quando há uma exposição pela primeira vez a um antígeno, células como macrófagos e células dendríticas processam-no de forma que sejam reconhecidos pelas células T auxiliares. Este processo facilita e induz o desenvolvimento de linfócitos B clonais que podem produzir anticorpos específicos para aquele antígeno. Quando o antígeno é detetado pela primeira vez o anticorpo pode ser detetado no plasma entre 5 a 180 dias depois. Os níveis de anticorpos no plasma vão aumentando gradualmente, permanecem e podem diminuir gradualmente. A primeira classe de anticorpos a ser produzida é a IgM, posteriormente IgG. Na resposta imune primária as células B de memória retêm a capacidade de reconhecer o antígeno, caso haja nova exposição ao mesmo e têm a capacidade de o reconhecer por muitos anos. As células B de memória circulantes promovem uma resposta imune imediata e rápida se houver novamente exposição ao mesmo antígeno, denominando-se como resposta secundária imunológica ou resposta anamnésica. Quando ocorre uma nova exposição ao mesmo antígeno a resposta é então muito mais rápida, são produzidos muitos mais anticorpos e a resposta é mais sustentada. Deve-se ao reconhecimento pelas células B de memória do antígeno que foi identificado na resposta primária e reagem com mais eficácia e eficiência. Os anticorpos produzidos na resposta secundária, são geralmente IgG (8). Estão identificadas 5 classes de anticorpos ou imunoglobulinas, são IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. A imunoglobulina IgM é geralmente a primeira a ser produzida na resposta primária, é uma molécula grande (900.000 Da) e está principalmente presente na corrente sanguínea, constitui 5-10% dos anticorpos circulantes. A produção de imunoglobulinas IgM pode ativar o complemento, no entanto, estes anticorpos não podem atravessar a barreira placentária da mãe para o feto, por isso não causam doença hemolítica do feto e recém-nascido (8)(10).

As imunoglobulinas G (IgG), representam cerca de 80% dos anticorpos circulantes, sendo moléculas pequenas (160.000 Da), o suficiente para infiltrar os tecidos. A IgG tem vários subtipos: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Todos os subtipos de IgG, exceto IgG2, atravessam a placenta e podem estar implicados na doença hemolítica do feto e do recém-nascido, e todos os subtipos, exceto a IgG4, podem ativar o complemento. Cada subtipo tem um papel altamente específico a desempenhar na resposta imunológica (8).

A IgA é encontrada principalmente nas secreções mucosas e na saliva, embora também esteja presente na corrente sanguínea, principalmente após a imunização. A IgD está presente em quantidades mínimas na corrente sanguínea e geralmente está fixada nas membranas plasmáticas de linfócitos B imaturos, onde é responsável pela ativação das células B. A IgE desempenha um papel importante nas reações alérgicas e condições como asma e anafilaxia.

Existem dois tipos de anticorpos anti-eritrócitos inesperados, os autoanticorpos e os aloanticorpos. Quando há produção de um anticorpo para um antígeno que não possui, o anticorpo designa-se de aloanticorpo (designados também como isoanticorpos ou isoaglutininas). Quando o organismo produz um anticorpo para um antígeno que possui, o anticorpo designa-se por autoanticorpo. Ou seja, os aloanticorpos reagem apenas com eritrócitos alogénicos que expressam os antígenos correspondentes, não com os eritrócitos do produtor de eritrócitos. É avaliado pelo Teste de antiglobulina indireto (TAI).

Os autoanticorpos reagem com os eritrócitos do produtor de anticorpos, é um anticorpo que o corpo dirige contra as suas próprias células saudáveis. A produção de autoanticorpos não está completamente compreendida, resultando de uma perda de tolerância imunológica, alguns indivíduos poderão ser geneticamente propensos a isso, ou pode ser desencadeado por substâncias nocivas, como vírus ou contaminantes tóxicos no meio ambiente, possivelmente por reações cruzadas com antígenos tumorais ou complexos imunes depositados nos eritrócitos. Geralmente os autoanticorpos são reativos com a maioria dos eritrócitos reagentes bem como com os eritrócitos autólogos (10).

## 3. Aloimunização

---

### 3.1 Aloimunização na gravidez e doença hemolítica do feto e recém-nascido aloimune (DHFRN)

A aloimunização eritrocitária na gravidez é uma condição rara, ocorrendo em aproximadamente 1 a 2 de cada 1000 mulheres. Resulta da exposição materna a eritrócitos fetais que expressam antígenos de superfície diferentes dos seus, o que pode originar a produção de anticorpos IgG direcionados aos eritrócitos do feto. A mãe poderá apresentar aloimunização a antígenos dos eritrócitos fetais e o feto pode ser afetado por anticorpos maternos de gestações anteriores, transfusões ou pela atual gravidez. A expressão dos antígenos fetais ocorre desde as 6 semanas gestacionais. A imunização mais frequente é contra os antígenos dos sistemas de grupos sanguíneos *major*, o grupo ABO e Rh. A incompatibilidade ABO (20-30% das gestações) é mais frequente que a Rh (aproximadamente 10% das gestações) e estão na origem de 2-5% dos casos de DHFRN, enquanto a incompatibilidade provocada por antígenos Rh está na origem de 94% dos casos. Esta é a principal responsável pela DHFRN imune e pode ter variadíssimas consequências, dependendo do tipo de anticorpo, quantificação e afinidade para o antígeno correspondente. Pode não ter impacto clínico significativo, como pode originar hidropsia fetal, anemia hemolítica do recém-nascido ou morte fetal intrauterina ou (30)(32). Para além destes, são também clinicamente significativos os anticorpos produzidos contra antígenos dos grupos sanguíneos *minor* como o Kell, Duffy, Kidd e MNS (30, 31).

#### 3.1.1 Aloimunização Rh

A isoimunização Rh caracteriza-se pela produção de anticorpos maternos do grupo das IgG contra antígenos D de eritrócitos fetais (31).

Para sensibilizar uma mulher grávida RhD negativa e imunocompetente, é suficiente apenas o contacto com 0.1ml de sangue RhD positivo do feto, uma vez que o antígeno D é altamente imunogénico. A resposta imunológica depende de vários fatores, como o volume da hemorragia feto-materna, o grau da resposta imunitária materna, a existência de incompatibilidade ABO concomitante e homozigotia ou heterozigotia fetal para o antígeno D. A circulação dos eritrócitos RhD positivo induz na gestante uma resposta imune primária, que pode desenvolver-se durante semanas, constituída essencialmente por imunoglobulinas IgM, que não atravessam a barreira placentar. Quando há um novo contacto (segunda gravidez)

a resposta imune secundária desencadeia-se em dias, sendo constituída por imunoglobulinas IgG, que atravessam a barreira placentar. Os eritrócitos fetais ficam revestidos com o aloanticorpo IgG de origem materna (contra os antigénios de herança paterna presente nos eritrócitos fetais e ausente nos eritrócitos maternos) (33). Não provoca um quadro clínico materno, sendo as consequências meramente para o feto. Quando entram na circulação sanguínea fetal os anticorpos fixam-se nos eritrócitos maduros do feto originando hemólise extra-vascular quando destruídos no sistema reticulo-endotelial do feto. Pode provocar anemia, hiperbilirrubinémia, hepatoesplenomegalia, devido à estimulação da eritropoiese medular e extramedular (fígado, baço e medula óssea) congestão vascular, hipoalbuminémia e ascite. A aceleração da destruição dos eritrócitos estimula o aumento da produção prematura de células nucleadas “eritroblastose fetal”. O que pode conduzir a hidropsia fetal devido a insuficiência cardíaca hipervolémica (provocado pela anemia) associada a hipoalbuminémia. Após o nascimento devido à acumulação de bilirrubina não conjugada, surge icterícia neonatal nas primeiras 24 horas de vida, pode originar nos casos mais graves, encefalopatia bilirrubínica aguda e Kernicterus (31, 33, 34).

A medicina preventiva obstétrica teve grandes avanços nos anos 60-70 com a introdução da profilaxia da imunização RhD. A administração da imunoglobulina D às gestantes permitiu tornar o risco de isoimunização quase nulo em Portugal. Sem intervenção, esta patologia era causa de mortalidade e morbidade fetal e neonatal, devido à precoce expressão antigénica fetal e pelo pequeno volume de sangue necessário para que haja uma resposta imune materna.

A administração imunoglobulina anti-D às 28<sup>a</sup> semanas de gestação, nas gestantes RhD negativo, e até 72 horas pós-natal de uma criança RhD positivo, bem como, após eventos potencialmente sensibilizantes, tal como aborto espontâneo ou interrupção voluntária da gravidez, técnicas invasivas da circulação fetal (amniocentese, cordocentese, biópsia das vilosidades coriónicas), hemorragias durante a gravidez, morte intra-uterina ou outras situações em que possa haver hemorragia transplacentária, permite diminuir significativamente a incidência da isoimunização, constituindo uma medida de prevenção eficaz para as mulheres RhD negativas (35, 36, 37).

As mulheres com variante antigénio D fraco devem ser tratadas como RhD negativas. A aplicação de técnicas moleculares mostrou que nem todos os eritrócitos RhD fraco são o resultado de uma expressão quantitativamente inferior do antigénio D, mas têm proteínas RhD alteradas, correspondendo a um antigénio qualitativamente diferente. Podendo estas mulheres correr risco de isoimunização quando em contacto com o antigénio D (36, 38).

A administração da imunoglobulina tem ação supressora na resposta imunitária primária, não tem efeito em mulheres com imunização já estabelecida. Deve ser administrada mesmo após as 28 semanas, desde que a mulher não esteja sensibilizada, porque o risco de hemorragia

transplacentar aumenta gradualmente com a idade gestacional (38). Após administração a imunoglobulina tem uma semi-vida de 21 dias, podendo manter-se em circulação por mais tempo (34, 37).

O mecanismo de ação ainda não é bem conhecido, podendo ser por supressão das células B produtoras de anti-D, por saturação dos recetores placentários  $F_c$  e inibição da transferência placentária de anticorpos maternos, ou, por destruição esplénica dos eritrócitos RhD+ aos quais se ligaram as imunoglobulinas IgG anti-D (37).

As gestantes RhD negativas devem ser informadas das implicações que podem decorrer de uma sensibilização e da importância da imunoprofilaxia.

A vigilância serológica durante a gravidez nomeadamente a determinação do grupo sanguíneo materno e a realização do teste de antiglobulina indireto é fundamental no início da gravidez, idealmente em consulta pré-conceção. Com determinação dos títulos de anticorpos maternos, quando o teste de antiglobulina indireto é positivo. Se o título for inferior a 1/16 a grávida deve repetir uma vez por trimestre. No caso de ser um título superior a 1/16 deve fazer a repetição a cada 4 semanas (36).

A prevenção pré-natal da isoimunização Rh, por rotina, tal como preconizado pela Direcção-Geral da Saúde, implementada com distinção, nos Cuidados de Saúde Primários é determinante para a vigilância adequada na gravidez, assim como para a prevenção e controlo atempado de complicações e desfechos maternos e perinatais adversos (39).

### 3.1.2 Aloimunização ABO

A aloimunização ABO durante a gravidez clinicamente não é tão grave como a anterior, deve-se ao facto de os antigénios ABO estarem presentes em vários tecidos e os eritrócitos fetais apresentarem menos recetores para os respetivos anticorpos.

Os anticorpos anti-A e anti-B são produzidos por provável exposição a fatores ambientais e microbianos no início da vida humana. A hemólise pode acontecer quando os anticorpos maternos anti-A e anti-B entram na circulação sanguínea do feto e reagem com os antigénios A ou B presentes na membrana dos eritrócitos (36).

Os anticorpos IgG que causam aloimunização ABO maioritariamente aparecem na circulação sanguínea da mãe sem histórico de exposição prévia a eritrócitos. Pode acontecer em 15% das gravidezes. Principalmente a mulheres grupo O, com fetos do grupo sanguíneo A ou B. Estas ao contrário das mulheres grupo A ou B, em que os anticorpos são IgM, têm anticorpos IgM e IgG. Pode provocar doença hemolítica do recém-nascido a 3-4% dos recém-nascidos, pois muitos dos anticorpos que atravessam a barreira transplacentar são absorvidos nos tecidos e plasma (36).

### 3.1.3 Aloimunização por grupos *minor*

A aloimunização gestacional provocada por grupos *minor* é rara e estão implicados predominantemente os sistemas Kell, MNS, Duffy e Kidd (36).

## 3.2 Aloimunização na transfusão de sangue

Com o aumento da esperança média de vida e o desenvolvimento tecnológico tem-se verificado um aumento no número de doenças crónicas, aumentando o recurso à transfusão de componentes sanguíneos, resultando num aumento da aloimunização eritrocitária.

O grau de reação depende de vários fatores como a imunogenicidade do antigénio, do sistema imunitário do recetor, etnia do recetor, diversidade genética, variedade/frequência de transfusões e na diferença antigénica eritrocitária entre o dador e o recetor (40, 41).

Os efeitos adversos podem ser classificados como:

- ✓ Reações alérgicas brandas com erupção cutânea, prurido, urticária;
- ✓ Reações alérgicas graves com comprometimento cardiovascular e respiratório;
- ✓ Reações hemolíticas agudas, podem surgir nas primeiras 24 horas após a transfusão, podem ser imuno-mediadas, em resposta aos antigénios eritrocitários culminando em hemólise intra ou extravascular.
- ✓ Reações hemolíticas tardias, ocorrem 48h após a transfusão, devido a reexposição a antigénios eritrocitários o que resulta em resposta anamnésica;
- ✓ Reações febris não hemolíticas devido à interação antigénio-anticorpo ou citocinas pró-inflamatórias ou sobrecarga circulatória;
- ✓ Lesão Pulmonar Aguda associada a transfusão (TRALI).

O nível de gravidade da reação pode variar de: Grau I (Não Grave), Grau 2 (Grave), Grau 3 (Ameaça Vital) e Grau 4 (Morte) (40). Tornam-se ainda mais graves em pacientes aloimunizados (40).

## 4. Qualidade em Medicina Transfusional

---

A segurança transfusional e a hemovigilância devem ser objetivos prioritários na gestão da qualidade transfusional. A medicina transfusional tem como um dos principais focos o desenvolvimento de estratégias para redução do risco aplicando medidas de prevenção e corretivas.

A frequência e gravidade do erro deve constituir uma prioridade nos serviços de medicina transfusional, com uma gestão direcionada para a avaliação dinâmica do risco e na sua prevenção melhorando a segurança da terapêutica transfusional. É fundamental o cumprimento de boas práticas, atualização de conhecimentos dos profissionais de saúde e a implementação de um sistema de gestão de qualidade (42).

O sistema transfusional é vulnerável a erros, sendo indispensável que os serviços de medicina transfusional tenham elevado índice de cultura de Qualidade em saúde, exigido pelo Decreto-Lei n.º 185/2015, de forma que os produtos e serviços estejam em conformidade com as especificações regulamentares, de forma a garantir satisfação nos produtos e serviços prestados, garantindo uma melhoria contínua (5).



A Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, EPE é uma entidade pública empresarial integrada no Serviço Nacional de Saúde, criada por Decreto-lei n.º 183/2008, de 4 de setembro (44).

A sua atividade desenvolve-se em 3 níveis de prestação de cuidados:

- ✓ Cuidados de Saúde Primários - Agrupamento de Centros de Saúde do Baixo Alentejo, que integra as unidades funcionais dos Centros de Saúde de Aljustrel, Almodôvar, Alvito, Barrancos, Beja, Castro Verde, Cuba, Ferreira do Alentejo, Mértola, Moura, Ourique, Serpa e Vidigueira, bem como a Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados (URAP), Unidade de Saúde Pública (USP), Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) e o Centro de Aconselhamento de Detecção (CAD).
- ✓ Cuidados de Saúde Hospitalares - Hospital José Joaquim Fernandes, Beja.
- ✓ Cuidados Paliativos - Equipa Comunitária de Suporte em Cuidados Paliativos Beja+ (apoio a todos os concelhos, com exceção de Moura, Barrancos e Mértola), Equipa Comunitária de Suporte em Cuidados Paliativos de Moura e Barrancos e Equipa Comunitária de Suporte em Cuidados Paliativos de Mértola.

“É missão da ULSBA, a prestação de cuidados integrados, com qualidade e em tempo útil, a custos socialmente comportáveis, num quadro de eficiência e eficácia, em estreita articulação com outros serviços de saúde e instituições sociais da comunidade. A par das atividades assistenciais, são desenvolvidas as funções de formação, treino e investigação consideradas necessárias ao desenvolvimento técnico-profissional dos trabalhadores e colaboradores da ULSBA.

No desenvolvimento da sua atividade, a ULSBA e os seus colaboradores adotam uma atitude centrada no utente/doente, no profundo respeito pela dignidade da vida humana, no sentido da prevenção e da promoção da saúde individual e da comunidade, na acessibilidade e equidade na prestação dos cuidados, bem como na obtenção de ganhos em saúde, visando a melhoria progressiva do nível de todos os indicadores de saúde da população do Baixo Alentejo.”(45).

## **5.2 Serviço de Imuno-hemoterapia, organização**

O Hospital José Joaquim Fernandes, sedado em Beja, tem um perfil Médico-Cirúrgico, no qual se inclui o Serviço de Imuno-hemoterapia. O SIH é um serviço multifacetado, abrangendo áreas assistenciais, formativas, de investigação e comunitárias através dos dadores de sangue. Estes desempenham um papel vital, fornecendo o recurso essencial para o adequado suporte transfusional dos seus doentes.

O SIH assegura a terapêutica transfusional aos doentes da ULSBA, EPE, tendo por missão disponibilizar componentes sanguíneos em quantidade adequada seguros e eficazes, de forma a assegurar o uso apropriado de uma terapêutica de disponibilidade limitada e com riscos inerentes à sua origem biológica.

## **5.3 Sistema de Gestão de Qualidade do SIH**

O Serviço de Imuno-hemoterapia tem implementado um Sistema de Gestão da Qualidade, segundo os requisitos da norma NP EN ISO 9001:2015 de forma a continuamente melhorar a prestação dos seus serviços e simultaneamente dar resposta às exigências colocadas pela área de atividade em que se insere, expressas no decreto-lei 185/2015.

De acordo com o Manual de Qualidade do SIH, os princípios orientadores da atividade deste serviço, em matéria de qualidade, são os seguintes:

- ❖ Assegurar de forma contínua, o controlo de qualidade dos componentes sanguíneos produzidos e das análises clínicas realizadas, visando uma maior eficácia transfusional e a garantia da qualidade dos resultados analíticos de suporte ao diagnóstico clínico;
- ❖ Fidelizar os atuais dadores e promover uma utilização racional da terapêutica com componentes sanguíneos, nesta Unidade Local de Saúde, minimizando eventuais riscos residuais relacionados com a transfusão;
- ❖ Promover a formação contínua dos profissionais, a troca de experiências com outras instituições e a comunicação interna, com vista à implementação de melhores práticas;
- ❖ Procurar a melhor tecnologia e informação, disponível em cada momento, relacionada com a área de ação médica de Imuno-hemoterapia;
- ❖ Promover a melhoria contínua dos procedimentos de colheita de amostras, receção e verificação de amostras e requisições, através do desenvolvimento de mecanismos eficazes de comunicação com os Serviços Clínicos desta Unidade Local de Saúde;

- ❖ Assumir um compromisso para com a melhoria contínua dos processos do SIH e do sistema de gestão da qualidade, orientado para a satisfação dos requisitos aplicáveis de todas as partes interessadas relevantes, como são os diferentes Serviços Clínicos desta Unidade Local de Saúde, em geral, e dos doentes e dadores em particular.

## 6. Revisão de Literatura

---

Para a realização deste estudo, foram utilizados como referência diversos artigos, posters e estudos publicados em bases de dados internacionais de investigação em Biomedicina, tais como: SCIELO, Pubmed e B-on. Estes recursos foram essenciais para a compreensão aprofundada do tema.

Destacam-se os seguintes estudos:

1. Castleman et al. (2020), "**Red cell alloimmunization: A 2020 update**" (32).

Este artigo fornece uma atualização abrangente sobre a aloimunização eritrocitária materna, como causa de anemia fetal. A resposta imunológica em mulheres expostas a antígenos de eritrócitos "não próprios" ou incompatíveis, seja por transfusão ou do feto durante a gravidez, tem importantes consequências. As complicações incluem a dificuldade em encontrar sangue compatível para transfusões devido ao risco de reações hemolíticas e a doença hemolítica do feto e do recém-nascido (HDFN). No entanto, segundo o autor Castleman et al, atualmente a prevenção da aloimunização eritrocitária materna e a anemia fetal aloimune é considerado um caso de sucesso na Medicina Fetal. O desafio para o futuro é aprimorar ainda mais os cuidados durante a gestação, pensando além da vida fetal e neonatal, até a idade adulta, utilizando tratamentos existentes baseados em evidências e desenvolver novas terapias.

2. Politou et al. (2020), "**Retrospective study on prevalence, specificity, sex, and age distribution of alloimmunization in two general hospitals in Athens**" (33).

Este estudo retrospectivo investiga a prevalência, especificidade, distribuição por género e idade da aloimunização eritrocitária em dois hospitais gerais em Atenas. Os resultados fornecem insights importantes sobre os padrões demográficos e clínicos da aloimunização. Politou et al, concluíram a prevalência de aloimunização eritrocitária neste estudo foi de 1.16%, dentro do intervalo de outros estudos, 0.46% a 2.4%. Os aloanticorpos mais frequentes foram os pertencentes aos sistemas Rhesus e Kell. O género em que se verificou maior percentagem de aloanticorpos foi o género feminino e com maior percentagem de múltiplos anticorpos. Verificaram que a faixa etária com maior prevalência de aloimunização foi entre os 71-80 anos.

3. Tormey et al. (2019), "**Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences**" (34).

No estudo conduzido é enfatizada a grande importância da prevenção da aloimunização eritrocitária na prática clínica, especialmente em pacientes com doenças como anemia

falciforme, talassemia major e síndromes mielodisplásicas. Os autores destacam a necessidade de estudos multidisciplinares para melhor compreender os fatores de risco associados ao desenvolvimento de anticorpos e mitigar os riscos dos aloanticorpos existentes. Recomendam-se estratégias como transfusões com correspondência específica de antígenos sanguíneos e genotipagem eritrocitária para orientar a terapia transfusional.

4. Ramos (2020), "**Aloimunização eritrocitária em pacientes politransfundidos com doenças onco-hematológicas: Uma revisão de literatura**" (35).

Esta revisão de literatura foca-se na aloimunização eritrocitária em pacientes politransfundidos com doenças onco-hematológicas. O estudo destaca a alta prevalência de aloimunização neste grupo de pacientes e discute estratégias de prevenção, como a utilização de componentes sanguíneos fenotipicamente correspondentes.

Segundo a revisão feita pela autora, os aloanticorpos variam de acordo com a diversidade genética. As taxas de aloimunização estão entre 0,009% e 0,6% em doadores saudáveis, 1,4% e 4,24% em indivíduos com histórico transfusional, 20% em pacientes com diagnóstico de talassemia, 18,7% em pacientes portadores de doença falciforme e 44% em pacientes com doenças hematológicas malignas como Síndromes Mielodisplásicas.

Estas referências proporcionaram uma base sólida para a análise crítica e desenvolvimento deste estudo, permitindo uma abordagem abrangente sobre a aloimunização eritrocitária e implicações na prática clínica.

## 7. Desenho do estudo/Metodologia

---

Este estudo é de natureza correlacional, transversal na perspectiva temporal, classificando-se como um estudo retrospectivo.

Plano do estudo:

- ✓ Levantamento de todos os pacientes em que foi realizada o TAI no período 2015 e 2020, sem repetições.
- ✓ Caracterização temporal das prescrições de componentes sanguíneos e análises Imuno-hematológicas em que se realiza o TAI.
- ✓ Levantamento de todos os pacientes com TAI positivo no mesmo período, sem repetições.
- ✓ Caracterização dos pacientes com TAI positivo, relativamente às variáveis do estudo.

### 7.1 População e elegibilidade da amostra

A população deste estudo engloba todos os TAI realizadas no âmbito das prescrições clínicas de componentes sanguíneos e de análises Imuno-hematológicas, no período de 2015 a 2020, corresponde a um total de 10832 TAI efetuados.

Critérios de elegibilidade:

- Critérios de inclusão: Todos os pacientes que apresentaram resultado positivo no teste.
- Critérios de exclusão: Pacientes que apresentaram TAD positivo, com identificação exclusiva de auto-anticorpo.

### 7.2 Amostra

A amostra deste estudo é constituída por pacientes que obedeceram aos requisitos estabelecidos, totalizando 186 (186/10832). A amostra foi obtida através do método de amostragem não probabilística por conveniência. Este método obedece a critérios e intenções estipulados pelo investigador, direcionando-se a uma população específica. Representa uma maior facilidade operacional e baixo custo permitindo a obtenção de

resultados de forma mais rápida. Neste estudo aplicou-se este método pelas razões enumeradas anteriormente e por ser exequível neste serviço (46).

### **7.3 Variáveis estudadas**

Todos os pacientes da amostra foram classificados quanto às seguintes variáveis: idade, género, grupo sanguíneo ABO/Rh, fenótipo Rh/Kell, diagnóstico clínico, histórico transfusional e/ou gestacional, serviços requisitantes e anticorpo/anticorpos presentes. O estudo caracteriza a aloimunização eritrocitária, de acordo com variáveis independentes qualitativas e quantitativas.

### **7.4 Instrumentos de recolha de dados e análise estatística**

A validação dos instrumentos de recolha de dados foi realizada utilizando listas de observação validadas através do painel Delphi convencional, envolvendo a consulta a peritos para avaliar a aplicabilidade e a qualidade dos dados recolhidos. Para explorar e alcançar um consenso sobre a prevalência de aloimunização eritrocitária e identificar os fatores de risco associados, garantindo que os dados e métodos utilizados no estudo fossem precisos e fiáveis, contribuindo para a qualidade e credibilidade dos resultados obtidos (47).

A análise de dados foi efetuada com recurso às aplicações informáticas Excel® versão Office 365 e SPSS® IBM Statics versão 22 (Anexo III).

Foi aplicado neste estudo análise estatística descritiva, sendo as ferramentas utilizadas para descrever a amostra a distribuição de frequência (N), percentagens (%) e outras medidas de tendência central como a média. Os resultados foram apresentados em gráficos circulares, de barras e em tabelas, o que permite obter informação da amostra estudada de forma resumida, mas sem tirar inferências baseadas em probabilidade.

Análise descritiva univariada, bivariada, as variáveis foram estudadas separadamente e analisadas duas simultaneamente, para estudar a eventual relação de causa/efeito entre elas (47).

Para comparar as variáveis qualitativas e expressá-las em termos de significância estatística, foram aplicados testes estatísticos não paramétricos, nomeadamente o teste Qui-Quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher.

O teste Qui-Quadrado de Pearson permite analisar a associação entre duas variáveis nominais. Determina-se se as variáveis são independentes comparando o valor- $p$  com o nível de significância. Geralmente usa-se o nível de significância de 0.05 (denotado como  $\alpha$ ). Para

valores  $p \leq \alpha$ , as variáveis apresentam relação/associação/influência. Para valores  $p > \alpha$ : não é possível concluir que estatisticamente haja relação/associação/influência entre as variáveis.

## 7.5 Pressupostos Éticos

Este estudo foi avaliado e autorizado pela Comissão de Ética da ULSBA, EPE e Comissão de Ética da ESTeSL referência interna do projeto CE-ESTeSL-Nº.85-2021 (Anexo IV), para avaliação sobre conformidade com enquadramento legal e ético.

No decorrer do estudo, foi mantido para terceiros o anonimato e confidencialidade dos pacientes, bem como dos profissionais envolvidos em todo o processo, de acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados da União Europeia e de acordo com a Lei Portuguesa Nº58/2019 de 8 de agosto sobre proteção de dados (48, 49). Foram apenas apresentados valores estatísticos absolutos, que não permitem a identificação dos intervenientes profissionais, nem divulgação de identificação ou informação clínica dos pacientes.

O investigador comprometeu-se ainda a dar conhecimento dos resultados do estudo à ULSBA, EPE e a utilizá-los apenas para fins científicos. Os resultados obtidos no presente estudo visam a sua utilização para a elaboração de medidas preventivas e corretivas da aloimunização eritrocitária, caso se aplique, de forma a melhorar continuamente a qualidade dos serviços prestados pelo SIH da ULSBA, EPE.

## 7.6 Técnica e princípio do teste usado no estudo

O TAI baseia-se na técnica em gel descrita por Y. Lapiere para a deteção das reações de aglutinação dos eritrócitos. A aglutinação é produzida quando antigénios eritrocitários presentes no reagente, entram em contacto com os anticorpos correspondentes da amostra de soro ou plasma. O TAI permite a deteção de anticorpos eritrocitários presentes no soro ou plasma do paciente, por sensibilização dos glóbulos vermelhos *in vitro*. Esta técnica permite a identificação de um anticorpo em função do seu padrão de reatividade com recurso à utilização de um painel de reagentes de eritrócitos com uma configuração antigénica conhecida (50).

A aglutinação é uma reação química que ocorre em duas fases:

- Sensibilização.
- Formação de pontes entre os eritrócitos para formar a aglutinação.

A sensibilização ocorre quando existe ligação do anticorpo ao antígeno presente na membrana dos eritrócitos, a aglutinação não ocorre e a reação permanece invisível. Os testes laboratoriais permitem que a sensibilização se torne observável *in vitro* com o recurso a aditivos e com a alteração do ambiente em redor dos eritrócitos permitindo que os eritrócitos sensibilizados aglutinem.

Para que a sensibilização e aglutinação ocorram há fatores que podem interferir, tais como a afinidade (força da ligação entre um único local de combinação de anticorpo e um único epítopo) e avides (força combinada da ligação do anticorpo multivalente a muitos epítomos no mesmo eritrócito). Podem ser influenciadas nos testes laboratoriais pelo uso de enzimas proteolíticas (como a papaína ou bromelina), força iónica, Ph, temperatura e tempo de incubação (51).

A utilização de enzimas proteolíticas permite uma redução do ácido siálico na membrana eritrocitária, diminuindo o potencial zeta, ou seja, reduzem a carga da superfície dos eritrócitos desagregando polipeptídeos que contêm ácido siálico, principal responsável pela carga negativa na superfície dos eritrócitos. A papaína pode reduzir o potencial zeta em mais de 35% e a bromelina em mais de 50%. A técnica com adição de enzima deve ser uma técnica complementar, pois alguns antígenos não são reconhecidos com a adição destas enzimas. Nomeadamente os antígenos M, N, S, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup> e por vezes o K. A utilização destas enzimas têm a vantagem de potenciar algumas reações antígeno anticorpo, especificamente dos antígenos Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, I, P<sub>1</sub> e Rh (51).

As soluções salinas de baixa força iónica, particularmente o LISS, aumentam a sensibilidade dos antígenos para os anticorpos correspondentes, uma vez que reduz a nuvem iónica em redor dos eritrócitos. Permite redução do tempo de incubação para estes testes e aumenta a quantidade de anticorpos absorvidos pelos eritrócitos que expressam o antígeno correspondente (51).

A temperatura ideal para este teste é a 37°C, porque maioritariamente os anticorpos IgG reagem melhor com os antígenos correspondentes a esta temperatura e a velocidade de reação também aumenta. Os anticorpos frios, que geralmente são IgM reagem melhor entre os 2°C e os 10°C.

O período de incubação é muito importante na medida em que, se for um curto período pode não ser suficiente para que ocorra a ligação do antígeno anticorpo, pois esta ligação está também dependente da afinidade e avides do anticorpo. Se for muito prolongado pode haver quebra dos complexos formados pela ligação do antígeno ao anticorpo (50).

A técnica utilizada para o TAI foi a microaglutinação em coluna de gel. Para a qual foi usado o Card DG Gel Coombs Grifols®, constituído por antiglobulina humana poliespecífica e C3d poliespecífica, realizado com recurso a células I e II Serascan Diana 2 Grifols® que têm na

sua constituição os determinantes antigênicos dos sistemas de grupo sanguíneos clinicamente significativos.

Quando o TAI apresentou resultados positivos, a especificidade e identificação do anticorpo foi determinada segundo a sua reação com um painel de 11 reagentes de eritrócitos de configuração antigênica conhecida, Identisera Diana – Grifols®, em simultâneo com um painel de 11 células papainizadas, Identisera Diana P – Grifols®.

A realização do TAI e a identificação de anticorpos foram realizados de acordo com as recomendações da casa comercial.

### 7.6.1 Colheita e preparação das Amostras

As amostras testadas foram amostras de sangue total, diluídas em EDTA de acordo com os protocolos de colheita de amostras da instituição. As amostras de sangue total foram centrifugadas a 4000 rpm durante 4 min, para obtenção de plasma. Foram conservadas à temperatura de 2-8°C com validade de 72 horas após a colheita. Na sequência de requisições de análises Imuno-hematológicas ou requisições de componentes sanguíneos.

### 7.6.2 Reagentes usados para TAI e identificação de anticorpos

Os reagentes utilizados no SIH entre 2015 e 2020 para a realização das técnicas TAI e identificação de anticorpos foram os da casa comercial Grifols®, a seguir enumerados:

- Card DG Gel Coombs Grifols® constituído por 8 microtubos, cada um contém uma solução de gel constituída por globulina anti-humana anti-IgG policlonal e anticorpos anti-C3d monoclonais, em solução com baixa força iónica (LISS) tamponada (52).
- Card DG Gel Neutral Grifols® constituído por 8 microtubos, cada um tem na sua constituição uma solução de gel tamponada com conservantes, não contém anticorpos (microtubo neutro). Utilizado na técnica de gel para testes salinos e enzimáticos (53).
- Células I e II, Serascan Diana 2 Grifols®, constituído por 2 frascos reagentes que contém eritrócitos humanos (0.8%) pertencentes ao grupo O em solução isotónica tamponada. São usados na técnica de gel para rastreio de anticorpos inesperados (54).

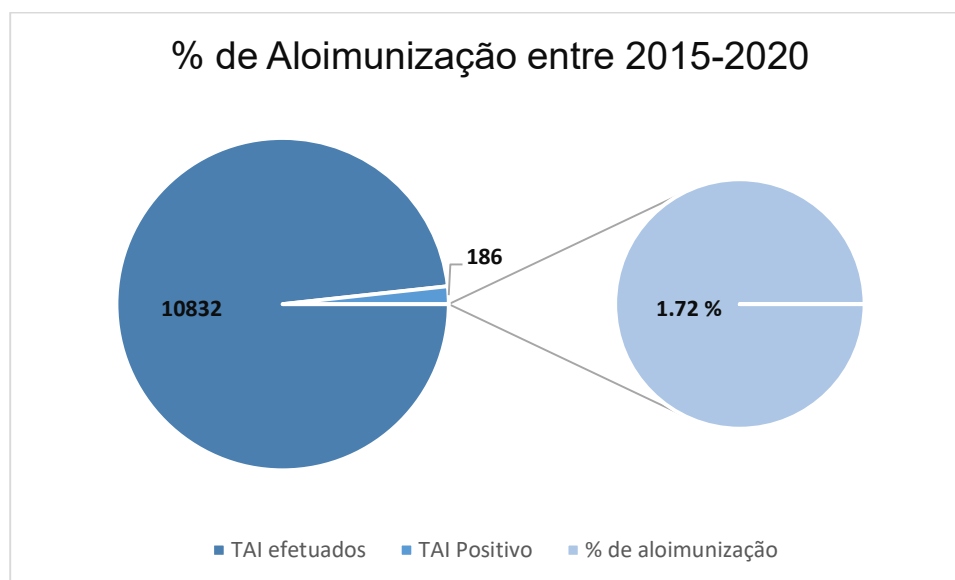
- Células Identisera Diana – Grifols®. Constituído por 11 frascos de uma solução isotónica tamponada de eritrócitos humanos (0,8%) de um único dador grupo sanguíneo O. Com constituição antigénica conhecida (55).
  
- Células Identisera Diana P – Grifols®. Constituído por 11 frascos de uma solução isotónica tamponada de eritrócitos humanos (0,8%) papainizados (acrescida a enzima papaína) de um único dador grupo sanguíneo O. Com constituição antigénica conhecida (55).

## 8. Resultados

Entre 2015 e 2020 efetuaram-se 10832 TAI, tendo os pacientes sido uma única vez contabilizados, sem repetições, uma vez que o mesmo paciente pode ter várias prescrições de componentes sanguíneos, ou análises de Imuno-hematologia.

Ano	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
<b>TAI efetuados</b>	1815	1867	1766	1818	1838	1728	10832
<b>TAI Positivos</b>	27	31	31	34	34	29	186
<b>% de Aloimunização</b>	1.49	1.66	1.76	1.87	1.85	1.68	1.72

Tabela 2: Representação dos TAI totais e positivos entre e 2015 e 2020.

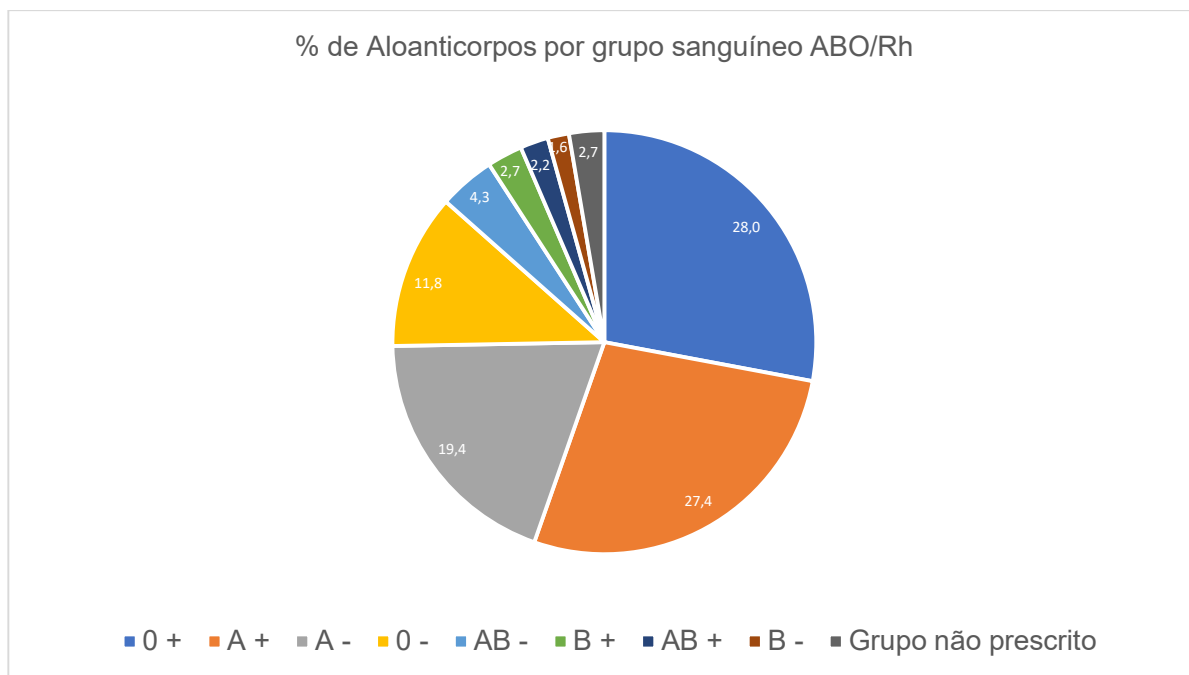


Gáfcio 1: Representação da percentagem de aloimunização no SIH, ULSBA, EPE.

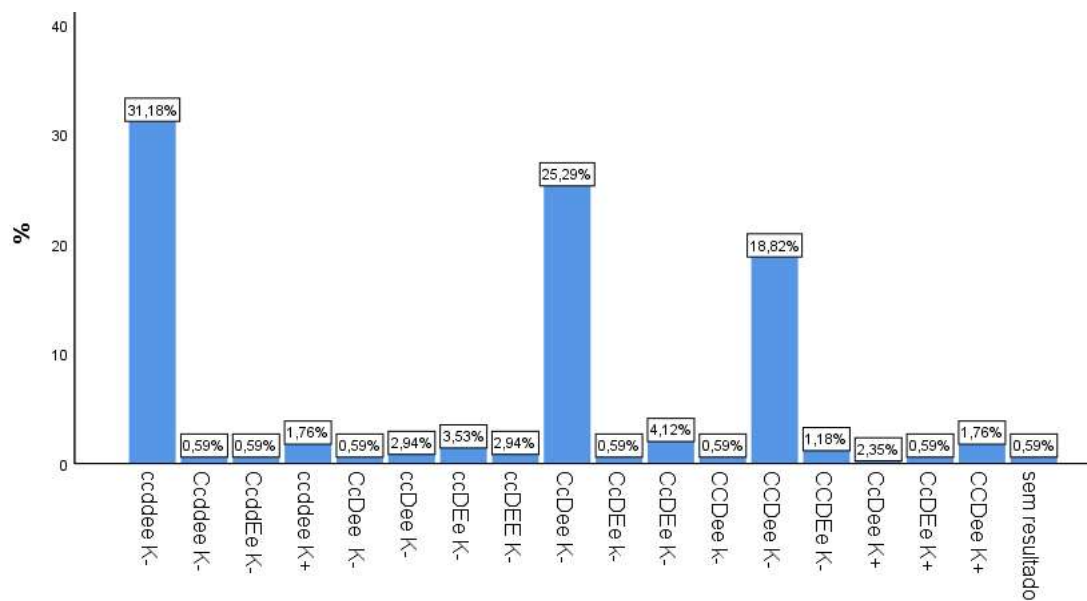
### 8.1 Prevalência de aloanticorpos por sistema sanguíneo ABO/Rh e fenótipo Rh/Kell

No estudo verificou-se que o grupo ABO/Rh em que há uma maior aloimunização é o grupo O Rh positivo (28%)

Relativamente ao fenótipo Rh/Kell, o que está associado a uma maior aloimunização é o ccddee Kell negativo.



Gáfico 2: Prevalência de aloimunização de acordo com o grupo sanguíneo.



Gáfico 3: Prevalência de aloimunização de acordo com o fenótipo Rh/Kell.

## 8.2 Prevalência de aloanticorpos e distribuição por género e faixas étarias

A frequência de anticorpos identificados foi calculada, contando o número de anticorpos por cada paciente, uma vez que alguns pacientes apresentaram mais do que um.

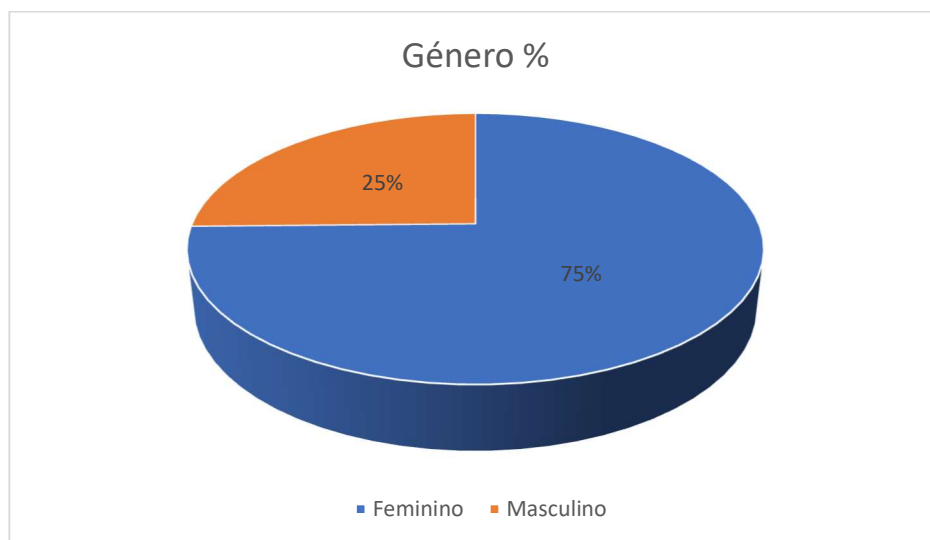
Neste estudo, 25 (13.4%) pacientes apresentaram anticorpos, que não foi possível identificar no SIH, sendo descritos como “Inespecíficos”. A avaliação clínica destes doentes é feita pelo médico Imuno-hemoterapeuta do SIH e o estudo destes anticorpos é feito no Laboratório de Referência IPST, IP sempre que clinicamente se justifique.

Dos 186 pacientes estudados, 20 pacientes (10.8%) são apresentados quanto ao anticorpo como “Não estudado”, porque apesar do TAI ser positivo, eram pacientes em que a identificação do anticorpo não estava prescrita. Tendo sido este procedimento alterado no SIH em maio de 2021. A todos os pacientes estudados com TAI positiva é feita a identificação do anticorpo, por indicação/prescrição do médico Imuno-hemoterapeuta.

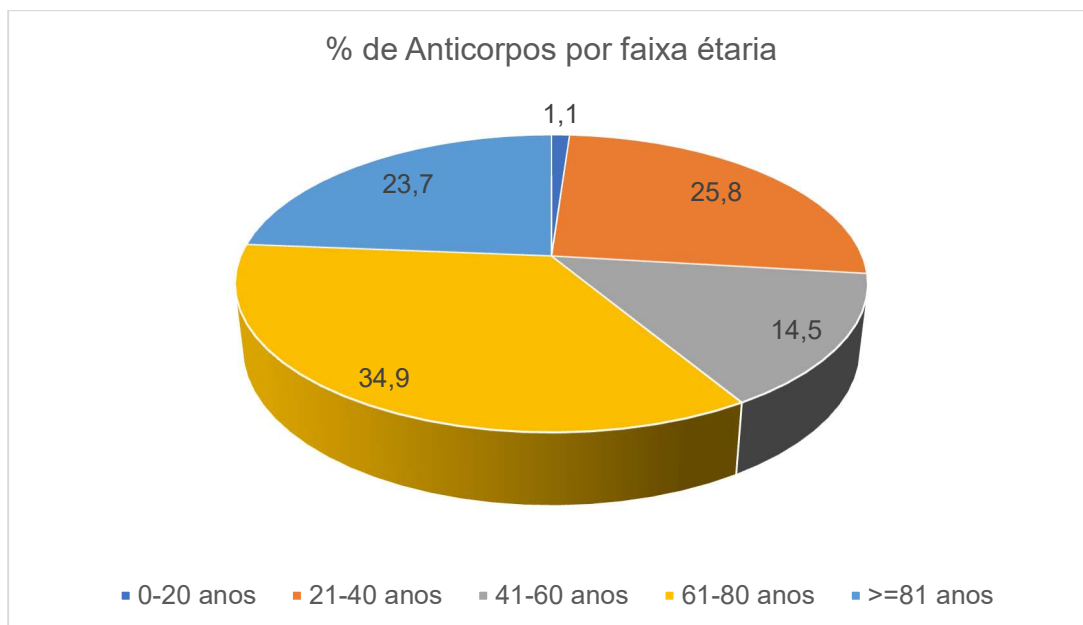
Anticorpo	N	%
Anti-D	33	17,7
Anti-E	25	13,4
Inespecífico	25	13,4
Anti-K	20	10,8
Anti-D, C	8	4,3
Anti-M	6	3,2
Anti-c	5	2,7
Anti-JK <sup>a</sup>	4	2,2
Anti-Le <sup>b</sup>	4	2,2
Anti-E, K	3	1,6
Anti-Fy <sup>a</sup>	3	1,6
Anti-Le <sup>a</sup>	3	1,6
Anti-c, E	2	1,1
Anti-D, E	2	1,1
Anti-E, c	2	1,1
Anti-E, Inespecífico	2	1,1
Anti-Jk <sup>a</sup>	2	1,1
Anti-Le <sup>a</sup> , Le <sup>a</sup>	2	1,1
Anti-C	1	0,5
Anti-C, Jk <sup>a</sup>	1	0,5

<b>Anti-C, P, e</b>	1	0,5
<b>Anti-D, C, Kp<sup>a</sup>, Lu<sup>a</sup></b>	1	0,5
<b>Anti-D, K</b>	1	0,5
<b>Anti-e</b>	1	0,5
<b>Anti-E, c, Jk<sup>a</sup></b>	1	0,5
<b>Anti-E, C<sub>w</sub>, e</b>	1	0,5
<b>Anti-E, Jk<sup>a</sup>, K</b>	1	0,5
<b>Anti-E, Jk<sup>b</sup>, Inespecífico</b>	1	0,5
<b>Anti-K, c</b>	1	0,5
<b>Anti-K, Le<sup>b</sup></b>	1	0,5
<b>Anti-Kp<sup>a</sup></b>	1	0,5
<b>Anti-Kp<sup>a</sup>, Fy<sup>a</sup></b>	1	0,5
<b>Anti-Le<sup>a</sup> Le<sup>b</sup></b>	1	0,5
<b>Não estudado</b>	20	10.8
<b>Total</b>	186	100

Tabela 3: Percentagem de anticorpo/anticorpos obtidos na amostra estudada.



Gáfico 4: Distribuição de anticorpos por género feminino e masculino.



Gáfico 5: Distribuição de anticorpos por faixa etária.

### 8.2.1 Distribuição de anticorpos do género feminino por faixas etárias

Os 139 pacientes género feminino estudados, apresentaram uma média de idade de 57 anos. A faixa etária em que se verifica uma maior aloimunização eritrócitaria é entre os 21-40 anos em que o Ac prevalente é o Ac Anti-D. Seguida da faixa etária 61-80 anos com o Ac anti-D também como mais prevalente.

Anticorpo	0-20 anos	21-40 anos	41-60 anos	61-80 anos	>=81 anos	Total
Anti-D	1	13	5	8	5	32
Anti-E	0	2	3	5	5	15
Inespecífico	0	1	3	5	4	13
Anti-K	0	1	2	7	2	12
Anti-D, C	0	1	1	0	3	5
Anti-c	0	1	1	2	0	4
Anti-M	0	1	1	1	1	4
Anti-Fy <sup>a</sup>	0	0	0	3	0	3
Anti-Le <sup>a</sup>	0	2	0	1	0	3
Anti-E, c	0	0	0	2	0	2
Anti-E, Inespecífico	0	0	0	2	0	2
Anti-E, K	0	1	0	1	0	2

Anti-JK <sup>a</sup>	1	0	0	0	1	2
Anti-Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	0	2	0	0	0	2
Anti-Le <sup>b</sup>	0	0	0	2	0	2
Anti-C	0	1	0	0	0	1
Anti-c, E	0	0	0	0	1	1
Anti-C, Jk <sup>a</sup>	0	0	0	0	1	1
Anti-C, P, e	0	0	0	0	1	1
Anti-D, C, Kp <sup>a</sup> , Lu <sup>a</sup>	0	0	0	0	1	1
Anti-D, E	0	0	0	1	0	1
Anti-D, K	0	0	0	1	0	1
Anti-e	0	1	0	0	0	1
Anti-E, c, Jk <sup>a</sup>	0	0	0	1	0	1
Anti-E, C <sub>w</sub> , e	0	1	0	0	0	1
Anti-E, Jk <sup>b</sup> , inespecífico	0	0	0	1	0	1
Anti-Jk <sup>a</sup>	0	1	0	0	0	1
Anti-K, c	0	0	0	0	1	1
Anti-K, Le <sup>b</sup>	0	0	0	1	0	1
Anti-Kp <sup>a</sup> , Fy <sup>a</sup>	0	1	0	0	0	1
Anti-Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	0	0	1	0	0	1
Não estudado	0	18	2	0	0	20
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>19</b>	<b>44</b>	<b>26</b>	<b>139</b>

Tabela 4: Percentagem de anticorpo/anticorpos obtidos por faixa etária, género feminino.

### 8.2.2 Distribuição de anticorpos do género masculino por faixas etárias

Os 47 pacientes género masculino estudados, apresentaram uma média de idade de 75 anos. A faixa etária em que houve maior aloimunização eritrócitária verificou-se entre os 61-80 anos.

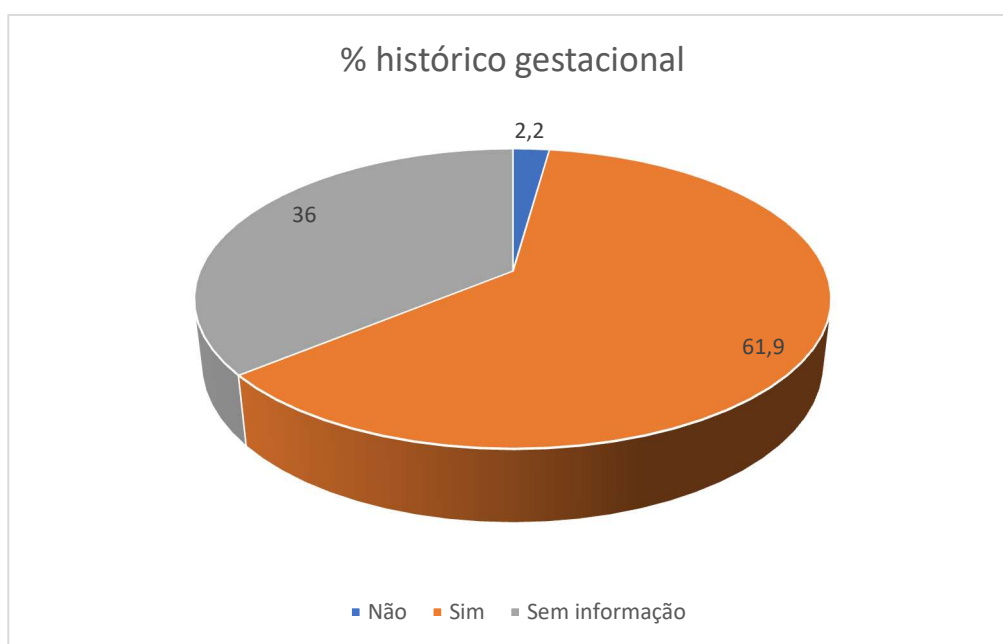
Anticorpo	0-20 anos	21-40 anos	41-60 anos	61-80 anos	>=81 anos	Total
Inespecífico			3	4	5	12
Anti-E			1	5	4	10
Anti-K			2	3	3	8
Anti-D, C			0	3	0	3
Anti-JK <sup>a</sup>			0	1	1	2

Anti-Le <sup>b</sup>			0	2	0	2
Anti-M			0	1	1	2
Anti-c			0	0	1	1
Anti-c, E			1	0	0	1
Anti-D			0	0	1	1
Anti-D, E			0	0	1	1
Anti-E, Jk <sup>a</sup> , K			0	1	0	1
Anti-E, K			0	0	1	1
Anti-Jk <sup>a</sup>			0	1	0	1
Anti-Kp <sup>a</sup>			1	0	0	1
<b>Total</b>			<b>8</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>47</b>

Tabela 5: Percentagem de anticorpo/anticorpos obtidos por faixas etárias, género masculino.

### 8.3 Distribuição de anticorpos nas mulheres com histórico gestacional

Foi estudado o histórico gestacional das 139 mulheres, das quais 86 têm histórico, 3 não têm histórico e 50 não foi encontrada nenhuma informação sobre histórico gestacional.



Gáfico 6: Distribuição de anticorpos de acordo com o histórico gestacional.

<b>Anticorpo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Anti-D</b>	22	25,6
<b>Anti-E</b>	8	9,3
<b>Anti-K</b>	7	8,1
<b>Inespecífico</b>	6	7,0
<b>Anti-D, C</b>	3	3,5
<b>Anti-Le<sup>a</sup></b>	3	3,5
<b>Anti-E, Inespecífico</b>	2	2,3
<b>Anti-E, K</b>	2	2,3
<b>Anti-Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup></b>	2	2,3
<b>Anti-c</b>	1	1,2
<b>Anti-C</b>	1	1,2
<b>Anti-c, E</b>	1	1,2
<b>Anti-C, Jk<sup>a</sup></b>	1	1,2
<b>Anti-D, C, Kp<sup>a</sup>, Lu<sup>a</sup></b>	1	1,2
<b>Anti-D, E</b>	1	1,2
<b>Anti-D, K</b>	1	1,2
<b>Anti-e</b>	1	1,2
<b>Anti-E, c, Jk<sup>a</sup></b>	1	1,2
<b>Anti-E, C<sub>w</sub>, e</b>	1	1,2
<b>Anti-Jk<sup>a</sup></b>	1	1,2
<b>Anti-JK<sup>a</sup></b>	1	1,2
<b>Anti-K, Le<sup>b</sup></b>	1	1,2
<b>Anti-Le<sup>a</sup> Le<sup>b</sup></b>	1	1,2
<b>Anti-M</b>	1	1,2
<b>Não Estudado</b>	16	18,6
<b>Total</b>	86	100,0

Tabela 6: Percentagem de anticorpo/anticorpos apresentados nas mulheres com histórico gestacional.

## 8.4 Correlação entre histórico gestacional e anticorpo Anti-D

		Ac Anti-D		Total
		Anti-D		
Histórico de gravidez	Não	3	0	3
	Sim	58	28	86
Total		61	28	89

Tabela 7: Tabulação cruzada: histórico de gestacional \* anticorpo Anti-D.

	Valor	Gl	Significância Assintótica (Bilateral)	Sig exata (2 lados)	Sig exata (1 lado)
Qui-quadrado de Pearson	1,425 <sup>a</sup>	1	,233		
Correção de continuidade <sup>b</sup>	,315	1	,575		
Razão de verossimilhança	2,314	1	,128		
Teste Exato de Fisher				,549	,317
N de Casos Válidos	89				

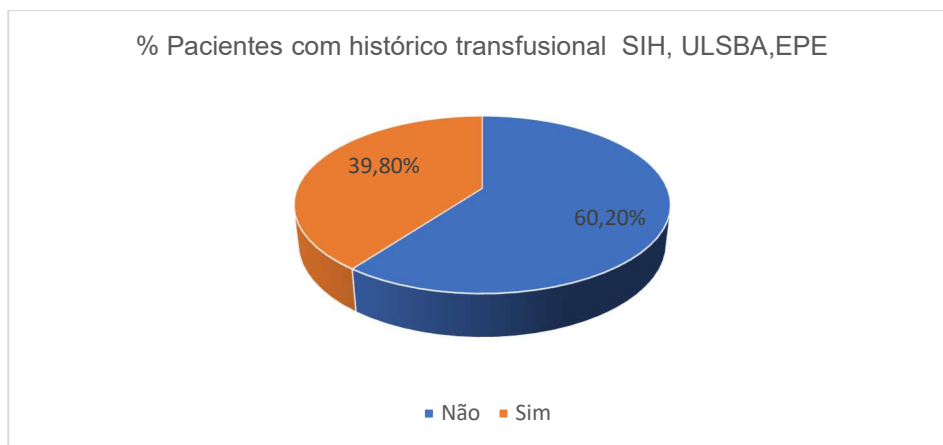
Tabela 8: Teste Qui-quadrado histórico gestacional + Anticorpo Anti-D.

		Valor	Significância Aproximada
Nominal por Nominal	Fi	,127	,233
	V de Cramer	,127	,233
	Coefficiente de contingência	,126	,233
N de Casos Válidos		89	

Tabela 9: Medidas simétricas.

## 8.5 Correlação entre aloimunização e histórico transfusional

Dos pacientes estudados com TAI positivo 112, não apresentaram histórico de transfusão na ULSBA,EPE, dos quais 96 eram género feminino e 16 género masculino. Verificou-se que 74 apresentaram histórico transfusional, sendo 43 género feminino e 31 do género masculino.



Gáfico 7: distribuição de anticorpos por pacientes com histórico transfusional.

Histórico Transfusional	Género Feminino		Género Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Não</b>	96	69,1	16	34	112	60,2
<b>Sim</b>	43	30,9	31	66	74	39,8

Tabela 10: Caracterização dos 186 pacientes quanto ao histórico transfusional, distribuídos por género.

### 8.5.1 Frequência de anticorpos dos pacientes género masculino sem histórico transfusional

Foram estudados os 16 pacientes género masculino sem histórico transfusional na instituição, em 5 pacientes não foi possível a identificação do Ac.

Anticorpo	N	%
<b>Inespecífico</b>	5	31,3
<b>Anti-E</b>	4	25,0
<b>Anti-K</b>	3	18,8
<b>Anti-Le<sup>b</sup></b>	2	12,5
<b>Anti-D</b>	1	6,3
<b>Anti-M</b>	1	6,3
<b>Total</b>	16	100,0

Tabela 11: Percentagem de anticorpo/anticorpos género masculino sem histórico transfusional.

### 8.5.2 Frequência de anticorpos dos pacientes género feminino sem histórico transfusional

Foram estudadas as 96 pacientes género feminino sem histórico transfusional na instituição, o Ac prevalente foi o Ac anti-D seguido do Ac anti-E.

Anticorpo	N	%
Anti-D	29	30,2
Anti-E	10	10,4
Inespecífico	5	5,2
Anti-D, C	4	4,2
Anti-K	4	4,2
Anti-M	4	4,2
Anti-c	3	3,1
Anti-Le <sup>a</sup>	3	3,1
Anti-Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	2	2,1
Anti-C, P, e	1	1
Anti-D, C, Kp <sup>a</sup> , Lu <sup>a</sup>	1	1
Anti-D, E	1	1
Anti-D, K	1	1
Anti-e	1	1
Anti-E, Cw, e	1	1
Anti-E, K	1	1
Anti-Fy <sup>a</sup>	1	1
Anti-Jk <sup>a</sup>	1	1
Anti-JK <sup>a</sup>	1	1
Anti-Kp <sup>a</sup> , Fy <sup>a</sup>	1	1
Anti-Le <sup>b</sup>	1	1
Não estudado	20	20,8
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100</b>

Tabela 12: Percentagem de anticorpo/anticorpos género feminino, sem histórico transfusional.

## 8.6 Tabulação cruzada gênero feminino com histórico transfusional com histórico de gravidez

Foi realizada uma tabela de contingência histórico de gravidez com histórico transfusional. Verificou-se que 67 pacientes apresentaram histórico gestacional, sem histórico transfusional na instituição. Foi feita a caracterização destas pacientes relativamente ao Ac, o mais prevalente foi o Ac anti-D seguido do Ac anti-E

Apurou-se que 19 pacientes apresentaram histórico gestacional e transfusional, no entanto não foi possível identificar o Ac em 5 pacientes, o Ac prevalente foi o Ac anti-K seguido do Ac anti-E.

		Histórico transfusional		Total
		Não	Sim	
Histórico de gravidez	Não	2	1	3
	Sim	67	19	86
	Sem informação	27	23	50
Total		96	43	139

Tabela 13: Tabela de contingência histórico de gravidez \* histórico transfusional.

Anticorpo	N	%
Anti-D	21	31,3
Anti-E	7	10,4
Anti-K	4	6,0
Anti-D, C	3	4,5
Anti-Le <sup>a</sup>	3	4,5
Anti-Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>	2	3,0
Anti-c	1	1,5
Anti-D, C, Kp <sup>a</sup> , Lu <sup>a</sup>	1	1,5
Anti-D, E	1	1,5
Anti-D, K	1	1,5
Anti-e	1	1,5
Anti-E, C <sub>w</sub> , e	1	1,5
Anti-E, K	1	1,5
Anti-Jk <sup>a</sup>	1	1,5
Anti-JK <sup>a</sup>	1	1,5
Anti-M	1	1,5

<b>Inespecífico</b>	1	1,5
<b>Não estudado</b>	16	23,9
<b>Total</b>	67	100,0

Tabela 14: Caracterização dos anticorpos das 67 pacientes com histórico de gravidez sem histórico transfusional.

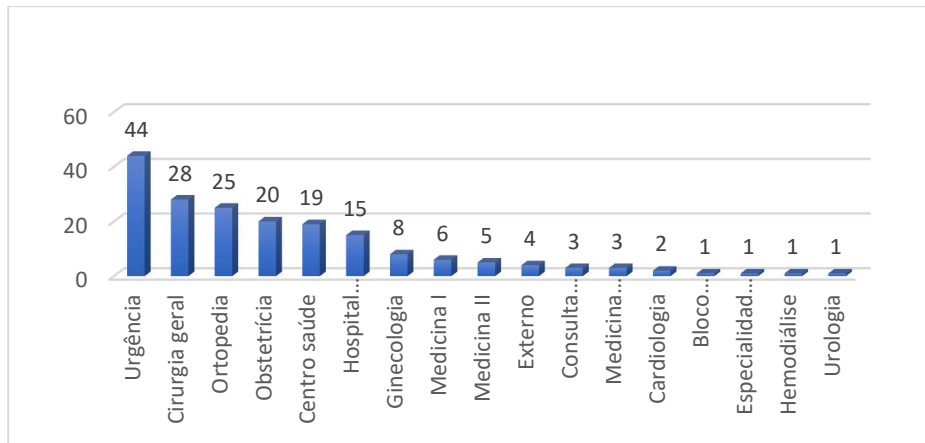
<b>Anticorpo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Inespecífico</b>	5	26,3
<b>Anti-K</b>	3	15,8
<b>Anti-E, Inespecífico</b>	2	10,5
<b>Anti-C</b>	1	5,3
<b>Anti-c, E</b>	1	5,3
<b>Anti-C, Jk<sup>a</sup></b>	1	5,3
<b>Anti-D</b>	1	5,3
<b>Anti-E</b>	1	5,3
<b>Anti-E, c, Jk<sup>a</sup></b>	1	5,3
<b>Anti-E, K</b>	1	5,3
<b>Anti-K, Le<sup>a</sup></b>	1	5,3
<b>Anti-Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup></b>	1	5,3
<b>Total</b>	19	100

Tabela 15: Caracterização dos anticorpos das 19 pacientes com histórico de transfusão e gravidez.

## 8.7 Distribuição aloimunização com os serviços requisitantes e diagnóstico clínico

Foi feito o estudo dos serviços requisitantes onde se verificou maior taxa de aloimunização eritrocitária foi no serviço de Urgência, Cirurgia geral, Ortopedia e Obstetrícia.

Em relação aos diagnósticos clínicos, verificou-se maior aloimunização eritrocitária em pacientes com diagnóstico de gravidez, pacientes com anemia não especificada e fratura de fémur - ver em anexo (Anexo V).



Gáfico 8: Distribuição da percentagem de aloimunização eritrócitária pelos serviços requisitantes.

## 9. Discussão de Resultados

---

Com a realização deste estudo verificou-se que entre 2015 e 2020 foram estudados 10832 TAI no serviço de Imunohemoterapia da ULSBA EPE, dos quais 186 pacientes apresentaram TAI positivo.

Nestes pacientes foi determinada a prevalência de anticorpos por sistema sanguíneo e por tipo de anticorpo, tendo a frequência de anticorpos identificados sido calculada pela contagem do número de anticorpos por paciente, uma vez que alguns deles apresentaram aloimunização múltipla.

Em relação à prevalência por sistema sanguíneo ABO/Rh e fenótipo Rh/Kell, verificou-se que o grupo ABO/Rh prevalente foi o grupo O Rh positivo, seguido do A Rh positivo, A Rh negativo, O Rh negativo, AB Rh negativo, B Rh positivo, AB Rh positivo e B Rh negativo.

No que concerne ao fenótipo Rh/Kell, o que apresenta maior aloimunização eritrocitária é o ccddee Kell negativo, seguido do CcDee Kell negativo e do CCDee Kell negativo.

O anticorpo mais frequente foi o Ac anti-D, seguido do Ac anti-E. Os Ac identificados na amostra são dos sistemas de grupo sanguíneo Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lewis, MNS, Luterano e P1PK. Os resultados obtidos são consistentes com os preconizadas pela international Society of blood Transfusion (6).

Relativamente à prevalência de anticorpos por género e faixas etárias, observou-se que, em relação ao género, 75% dos pacientes estudados eram do género feminino, enquanto 25% correspondem ao género masculino. Estudos realizados por Politou et al. (33) destacam que o género feminino apresenta uma maior prevalência de aloimunização, o que é atribuído à maior esperança média de vida das mulheres em comparação com os homens, também observado neste estudo. Com o aumento da esperança média de vida, aumentam os cuidados em saúde e, conseqüentemente, a probabilidade de transfusão. Além disso, as mulheres estão sujeitas a uma maior exposição antigénica durante a gravidez.

A faixa etária em que se verifica maior percentagem de aloimunização eritrocitária nos pacientes é entre os 61-80 anos e menor entre os 0-20 anos. É prevalente em idades mais avançadas devido a exposições no passado a transfusões de eritrócitos não compatíveis com o subgrupo Rh CcEe e Fenótipo Kell (41). Está determinado pela direção do SIH respeitar e selecionar componentes compatíveis com o subgrupo Rh CcEe e fenótipo Kell, todos os pacientes com menos de 50 anos e todos os pacientes politransfundidos, pacientes com doenças hemato-oncológicas, doenças cardíacas, hemodializados e pacientes diagnosticados com Talassemia de todas as faixas etárias.

As pacientes género feminino apresentaram o Ac anti-D, seguido do Ac anti-E, como Acs prevalentes, sendo a faixa etária entre os 21-40 anos em que há maior aloimunização

eritrócitaria. Em relação ao género masculino o Ac anti-E e o Ac anti-Kell foram os prevalentes e a faixa etária com maior taxa de aloimunização entre os 61-80 anos, não tendo sido identificados anticorpos nas faixas etárias até aos 40 anos.

Não foi possível determinar a prevalência de aloimunização nas gestantes da ULSBA, EPE no período de 2015-2020, uma vez que não existem dados disponíveis de todas as gestantes neste intervalo de tempo.

As mulheres com histórico gestacional apresentaram como anticorpo prevalente o Ac Anti-D seguido do Ac anti-E e Ac Anti-K. A prevalência do Ac anti-D como anticorpo prevalente é discutível, foi identificado 1 Ac anti-D na faixa etária dos 0-20 anos, 14 Ac na faixa etária dos 21-40 anos, 6 Ac na faixa etária dos 41-60 anos, que provavelmente são resultado da aplicação de profilaxia com imunoglobulina anti-D em pacientes obstétricas.

A norma da DGS relativamente à profilaxia da isoimunização determina que o TAI seja feito entre as 24-26 semanas, deve ser feita a profilaxia sistemática às 28 semanas com Imunoglobulina anti-D a todas as grávidas Rh negativo não sensibilizadas e não se repete o teste de Coombs durante a gestação (56).

Verifica-se que o TAI, por vezes é realizado após a administração da imunoglobulina anti-D á gestante, quando a norma da DGS indica que deve ser feito antes, sendo uma provável causa (56). Também devido à existência de gestações não vigiadas, em mulheres de etnia cigana e em mulheres emigrantes do Senegal, Guiné-Conacri, Paquistão, Índia, Nepal, etc. residentes no distrito (57). Nas faixas etárias seguintes as mulheres Rh negativo com mais idade podem não ter sido sujeitas à profilaxia para isoimunização Rh, iniciada em Portugal na década de 60 (34).

Realizou-se o teste Qui-quadrado e o teste exato de Fisher para correlacionar histórico gestacional com o Ac anti-D, porque 86 mulheres com histórico gestacional, 28 apresentaram o Ac anti-D. Neste caso, obteve-se como resultado  $p=0,233$ , o que indica que não existe relação, associação ou influência entre as variáveis em estudo. Efetivamente não há informação relativamente ao histórico gestacional de 50 mulheres, o que pode ter sido determinante e ter interferido nos resultados apurados.

Relativamente ao histórico transfusional dos pacientes, 74 apresentaram registos de transfusão nesta instituição. Os restantes 112 pacientes sem histórico transfusional, 96 são género feminino e 16 são género masculino.

Fez-se uma tabela de contingência para as variáveis histórico de gravidez e histórico transfusional, 67 mulheres apresentaram histórico de gravidez sem histórico transfusional, sendo os Acs prevalentes anti-D e o anti-E. De acordo com Baiochi et al. (32) há evidencia que estes Ac, são os comumente encontrados nas mulheres com histórico de gravidez, os resultados obtidos corroboram estudos anteriores.

Apurou-se que 19 mulheres apresentaram histórico transfusional e histórico gestacional cujos Acs prevalentes são o Ac anti-K e anti-E. Em relação às 19 pacientes, investigou-se se foi respeitado o fenótipo Rh/Kell às que estavam nas faixas etárias até os 50 anos. Constatou-se que não foi respeitado o fenótipo Rh/Kell nos concentrados de eritrócitos transfundidos a 2 mulheres, em 2003 e 2019. Estas pacientes apresentaram TAI negativo antes da transfusão no SIH, em datas anteriores.

Os diagnósticos clínicos predominantes foram gravidez, anemia não especificada, fratura de fêmur e neoplasia maligna do cólon. De acordo com Baiocchi et al. (32) e Ramos (58), a aloimunização eritrocitária é predominante na gravidez, em doenças hemato-oncológicas, destacando-se as síndromes mielodisplásicas. Devido à complexidade das doenças malignas hematológicas, esses pacientes são submetidos frequentemente a múltiplas transfusões e, conseqüentemente, estão mais propensos à aloimunização. Além disso, pacientes em idade avançada são mais suscetíveis a quedas, necessitando frequentemente de cirurgias ortopédicas e transfusões de sangue. Os resultados obtidos estão em conformidade com a bibliografia existente, corroborando as observações feitas por outros estudos na área.

Segundo o estudo desenvolvido por Politou et al. (33) a maioria dos aloanticorpos encontrados foi em pacientes em serviços de cirurgia interna e em serviços de medicina interna. No entanto, a distribuição de aloanticorpos por serviços da ULSBA-EPE, foi predominantemente no serviço de Urgência, Cirurgia Geral, Ortopedia, H.DIA/Oncologia, Obstetrícia e Centro de Saúde. O serviço de Urgência é um serviço multidisciplinar e multiprofissional com objetivo de receção, diagnóstico e tratamento de todos os pacientes que necessitem de cuidados de saúde em situação de urgência/emergência. Nem sempre é possível ao SIH em situações de urgência/emergência, devido à limitação de stock de componentes sanguíneos, respeitar o fenótipo Rh/Kell para pacientes com idade superior a 50 anos, principalmente quando as requisições de componentes não têm informação sobre o diagnóstico clínico do paciente.

A prevalência de aloimunização eritrocitária no serviço de Imunohemoterapia da ULSBA, EPE, estudada entre 2015 e 2020, corresponde a 1,72%. Estes resultados corroboram estudos anteriores. De acordo com Ramos (35) e Politou et al. (33), a população geral apresenta uma taxa de aloimunização eritrocitária de 0,46 a 2,4%. O que demonstra que a prevalência encontrada no serviço de Imunohemoterapia da ULSBA, EPE, está dentro da faixa observada noutras populações, confirmando a consistência dos dados obtidos com a literatura existente.

## 11. Conclusão

---

A realização deste estudo retrospectivo de seis anos permitiu avaliar e caracterizar a aloimunização eritrocitária nos pacientes da população em estudo, bem como a sua relação com idade, distribuição por faixas etárias, género, sistema sanguíneo e fenótipo Rh/Kell, histórico gestacional, transfusional e clínico.

Foi determinada a prevalência de aloimunização eritrocitária na ULSBA, EPE, entre 2015 e 2020, estando os resultados em conformidade com os estudos de referência disponíveis e identificados os anticorpos prevalentes nesta população. Os anticorpos contra antígenos dos sistemas Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lewis, MNS, Luterano e P1PK, considerados e comprovados por estudos internacionais como predominantes e clinicamente significativos.

Verificou-se que os pacientes com grupo sanguíneo O Rh positivo e os pacientes com fenótipo ccddee Kell negativo apresentaram uma maior taxa de aloimunização. O género feminino mostrou-se mais propenso à aloimunização eritrocitária, com uma maior prevalência na faixa etária de 21-40 anos. No entanto, entre os homens a maior prevalência foi observada na faixa etária de 61-80 anos. Pacientes com histórico de gravidez e com doenças hematológicas apresentaram maior taxa de aloimunização.

Este estudo, além de contribuir para a caracterização detalhada da aloimunização eritrocitária na população em questão, estabelece a prevalência de anticorpos específicos e sublinha a importância de medidas de segurança transfusional, reforçando a necessidade de notificação de eventos adversos e a implementação de boas práticas transfusionais para mitigar riscos e melhorar a segurança dos pacientes.

No entanto, o estudo apresentou algumas limitações como a ausência de informação clínica dos pacientes referente a diagnóstico clínico, histórico transfusional noutras instituições e histórico gestacional das pacientes. Não foi possível obter toda a informação necessária em relação a estas variáveis, sendo que os dados foram restritos à informação disponibilizada pelos clínicos nas requisições de componentes sanguíneos e de análises de Imuno-hematologia e no SClinico perfil TSdT.

Não foi possível verificar se a causa de alguns anticorpos que os pacientes apresentaram resultaram de transfusões efetuadas noutras instituições, uma vez que não foram aplicados questionários e a informação disponibilizada muito limitada. Verificou-se a existência de um número significativo de anticorpos inespecíficos, que não foram identificados no SIH, devido à patologia/tratamentos dos pacientes.

Não foi possível determinar a prevalência de aloimunização nas gestantes da ULSBA, EPE, devido à falta de informação disponível sobre histórico de gravidez e número total de gestantes estudadas na ULSBA, EPE neste período.

O facto de a amostra estudada ser “amostra por conveniência”, selecionada a partir da população acessível, não foi selecionada por um critério estatístico, mas de acordo com uma maior facilidade operacional, disponibilidade de dados e sem custos, o que pode incorrer no compromisso do rigor estatístico dos dados sobre a população.

Este estudo sublinha a necessidade de medidas de mitigação da aloimunização eritrocitária, demonstra a necessidade de estabelecer uma base de dados dos anticorpos identificados nos pacientes, através de programas de hemovigilância. Embora este estudo forneça uma visão sobre a prevalência da aloimunização eritrocitária nesta população, seria enriquecedor comparar os resultados desta instituição com estudos realizados noutras instituições nacionais.

A inclusão de tipagem para sistemas de grupo sanguíneo adicionais, como MNS, Duffy e Kidd, pode ser uma mais-valia. Esta medida pode reduzir a aloimunização eritrocitária, evitar reações transfusionais e melhorar a segurança do paciente.

A revisão e atualização de diretrizes e protocolos de seleção de componentes sanguíneos para minimizar a aloimunização em faixas etárias específicas. O que pode aumentar a segurança transfusional e reduzir os custos institucionais.

Por fim, é fundamental a mitigação do erro humano, é crucial adotar e seguir rigorosamente as boas práticas transfusionais para mitigar os riscos associados e implementar medidas preventivas para evitar recorrências futuras.

Como estudos futuros, propõe-se o desenvolvimento de uma base de dados nacional de anticorpos por meio de programas de hemovigilância nas instituições de saúde portuguesas. Investigar a eficácia da tipagem alargada dos sistemas de grupo sanguíneo (MNS, Duffy, Kidd) na redução da aloimunização e na melhoria da segurança transfusional. Realizar estudos multicêntricos para avaliar a prevalência da aloimunização eritrocitária em Portugal e comparar estratégias de gestão e prevenção. Estudar a influência de fatores demográficos e genéticos específicos na predisposição à aloimunização. Investigar o impacto psicossocial da aloimunização nos pacientes e participar em estudos internacionais para adaptar melhores práticas globais ao contexto português.

Apesar de poder desencadear efeitos adversos, a transfusão sanguínea é uma terapêutica segura, vital e insubstituível para muitos pacientes.

## 14. Referências bibliográficas

1. Westerman M, Porter JB. Red blood cell-derived microparticles: An overview. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2016;59:134–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmed.2016.04.003>
2. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(19):2025–35.
3. Alves VM, Martins PRJ, Soares S, Araújo G, Schmidt LC, Costa SS de M, et al. Alloimmunization screening after transfusion of red blood cells in a prospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(3):206–11.
4. Rede de Referência Hospitalar. Imunohemoterapia. 2017;70. Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/03/RRH-Imunohemoterapia-Para-CP-1.pdf>
5. Decreto-Lei n.º 185/2015. Decreto-Lei n.º 185/2015 de 2 de setembro. Diário da República Ministério da Saúde. 2015;5999–6000.
6. ISBT. ISBT Science Series. 2020.
7. file:///C:/Users/lenia/OneDrive/Área de Trabalho/grupos/imuno\_hematologia\_laboratorial.pdf. Blood group genotyping. file:///C:/Users/lenia/file:///C:/Users/lenia/OneDrive/Área de Trabalho/Trab Trab Trab Trab. 2019;133(17):1814–20.
8. Ewald DR, Sumner SCJ. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(6):517–35.
9. rcibgt-wp-tor @ www.isbtweb.org [Internet]. Available from: <https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt/rcibgt-wp-tor.html>
10. Fichou Y, Férec C. NGS and blood group systems: State of the art and perspectives. Vol. 24, *Transfusion Clinique et Biologique*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 240–4.
11. Carson JL, Guyatt G, Heddle N, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Diretrizes de Prática Clínica da AABB. 2018;
12. Delaney M, Apelseth TO, Bonet Bub C, Cohn CS, Dunbar NM, Mauro Kutner J, et al. Red-blood-cell alloimmunization and prophylactic antigen matching for transfusion in patients with warm autoantibodies. *Vox Sang*. 2020;115(6):515–24.
13. Chávez-Ramos MA, Quisbert ME, Layme-Mamani N, Márquez-Villarroel E, Alarcón-Camargo D, Huarina-López OL, et al. Sangre Materno Infantil Cns La Paz - Bolivia. 2020;61(2):17–22.
14. Ciencias F De, Nacional U, A FDELOSGS, Int A. Frecuencia de los grupos sanguíneos A1, A2, Aint, B y O en individuos normales. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*.

- 2001;17(3):171–4.
15. Castilho L. O futuro da aloimunização eritrocitária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(4):261–2.
  16. Flores-Bello A, Mas-Ponte D, Rosu ME, Bosch E, Calafell F, Comas D. Sequence diversity of the Rh blood group system in Basques. *Eur J Hum Genet [Internet].* 2018;26(12):1859–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-018-0232-1>
  17. Castilho L. An update on the MNS blood group system. *Immunohematology.* 2020;35(2):61–2.
  18. Heathcote DJ, Carroll TE, Flower RL. Sixty Years of Antibodies to MNS System Hybrid Glycophorins: What Have We Learned? *Transfus Med Rev [Internet].* 2011;25(2):111–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2010.11.003>
  19. Kaczmarek R, Szymczak-Kulus K, Bereźnicka A, Mikołajczyk K, Duk M, Majorczyk E, et al. Single nucleotide polymorphisms in A4GALT spur extra products of the human Gb3/CD77 synthase and underlie the P1PK blood group system. *PLoS One.* 2018;13(4).
  20. Stenfelt L, Hellberg A, Westman JS, Olsson ML. The P1PK blood group system: Revisited and resolved. *Immunohematology.* 2020;36(3):99–103.
  21. Lee S, Debnath AK, Wu X, Scofield T, George T, Kakaiya R, et al. Molecular basis of two novel high-prevalence antigens in the Kell blood group system, KALT and KTIM. *Transfusion.* 2006;46(8):1323–7.
  22. Arnoni CP, Muniz JG, de Paula TA, Person RD de MP, Gazito D, Baleotti W, et al. An easy and efficient strategy for KEL genotyping in a multiethnic population. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(2):99–102.
  23. Gene H. Names for FY ( ISBT 008 ) Blood Group Alleles Intro General description : The Duffy blood group system consists of five antigens carried on a multipass membrane glycoprotein called the Atypical Chemokine Receptor 2532 ISBT Gene Name : Number of exons : In. 2020;(Isbt 008):1–8.
  24. Höher G, Fiegenbaum M, Almeida S. Molecular basis of the Duffy blood group system. Vol. 16, *Blood Transfusion.* Edizioni SIMTI; 2018. p. 93–100.
  25. Kidd T. Names for JK ( ISBT 009 ) Blood Group Alleles General description : The Kidd blood group system consists of 3 antigens carried on a multipass type 3 membrane glycoprotein that functions as the primary urea transporter on RBCs . It consists of 389 amino ac. 2021;(Isbt 009):7–9.
  26. Lawicki S, Covin RB, Powers AA. The Kidd (JK) Blood Group System. Vol. 31, *Transfusion Medicine Reviews.* W.B. Saunders; 2017. p. 165–72.
  27. Donta A, Gorakshakar AC, Ghosh K. Divergence in phenotyping and genotyping analysis of the Lewis histo-blood group system. *Transfus Med.* 2021;31(2):129–35.

28. Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J, Le Moullac-Vaidye B, Ruvoën N, Clément M, et al. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie*. 2001;83(7):565–73.
29. Lu B. Names for LU ( ISBT 005 ) Blood Group Alleles Intro General description : The Lutheran blood group system consists of 29 antigens carried on a adhesion properties and may mediate intracellular signalling . There are two 4059 Gene name : Number of exons : . 2020;(Isbt 005):1–8.
30. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: Induction and consequences. Vol. 133, *Blood*. American Society of Hematology; 2019. p. 1821–30.
31. Hendrickson JE, Delaney M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2016;30(4):159–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2016.05.008>
32. Isoimuniza P, Gravidez R, Rh K, Aloimuniza P. Aloimunização. *Alloimmunization Revisão*. 2009;
33. Glazebrook B, Akers C, Bielby L, Bastin K, Von Wielligh K, Daly J. Quality audit of the guidelines for the use of RhD immunoglobulin in obstetrics: Are we getting it right? *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2020;60(4):504–8.
34. Braga RR. Profilaxia antenatal da Isoimunização RH com imunoglobulina anti-d: Efectividade e riscos. *Rev Port Clínica Geral*. 2009;25(3):312–8.
35. Webb J, Delaney M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. Vol. 32, *Transfusion Medicine Reviews*. W.B. Saunders; 2018. p. 213–9.
36. Sociedade Portuguesa de Neonatologia. Consenso Clínico “Doença Hemolítica do Feto e Recém-nascido.” 2014;1–17.
37. Vicente LF, Pinto G, Serrano F, Soares C, Alegria AM. Profilaxia da isoimunização RhD: Uma proposta de protocolo. *Acta Med Port*. 2003;16(4):255–60.
38. Braga RR. Profilaxia antenatal da Isoimunização RH com imunoglobulina anti-d: Efectividade e riscos. *Rev Port Clínica Geral*. 2009;25(3):312–8.
39. DGS. Norma DGS Organização dos cuidados de saúde na preconcepção, gravidez e puerpério. 2023;2:1–20.
40. Instituto Português de Sangue e da Transplantação, IP. Definições padronizadas para a vigilância de reações transfusionais não infecciosas. 2011;
41. Politou M, Valsami S, Dryllis G, Christodoulaki M, Cheropoulou C, Pouliakis A, et al. Retrospective study on prevalence, specificity, sex, and age distribution of alloimmunization in two general hospitals in athens. *Turkish J Hematol*. 2020;37(3):154–66.

42. World Health Organization. Manual de Políticas e Estratégias para a Qualidade. 2020.
43. Instituto Nacional de Estatística (INE). Xmain @ Www.Ine.Pt [Internet]. 2013. Available from:  
[https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0001541&contexto=pgi&selTab=tab10&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0001541&contexto=pgi&selTab=tab10&xlang=pt)
44. Ministério da Saúde. Legislação Compilada, Decreto-Lei n.º 183/2008, de 4 de setembro. Diário da República. 2008;1.ª série(171):6225–33.
45. index @ www.ulsba.min-saude.pt [Internet]. Available from: <https://www.ulsba.min-saude.pt/>
46. artigo estatistica.pdf.
47. Types of Variables , Descriptive Statistics , and Sample Size. 2019;
48. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) 2018/1725 - Relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais pelas instituições e pelos órgãos e organismos da União e à livre circulação desses dados. J Of da Uniao Eur [Internet]. 2018;L295:39–98. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1725/oj>
49. Lei n.º 58/2019 de 8 de agosto. Proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados. Diário da República, 1ª série [Internet]. 2019;(151):3. Available from: [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
50. Roseff BJGCRMLCBWJCqmDJTFGDHJTPJGMJVLJSMMMMM )SBB. AABB Thechnical Manual 15TH. 2005th ed. Mark E. Brecher M, editor. 2005.
51. Armstrong BC, Wilkinson R, Goldman M, Clarke G, Goldman M, Gonzalez CA, et al. List of Contributors. ISBT Sci Ser. 2020;15(S1):1–2.
52. Diagnostics Grifols. DG Gel Coombs [Bula]. 2018;1–9.
53. Diagnostic Grifols SA. DG Gel Neutral. 2018;1–2.
54. Teste PÍODO. Serascan Serascan Serascan Serascan Diana Serascan Serascan Serascan Serascan Diana. :2–5.
55. Diagnostic Grifols SA. Identisera Diana Identisera Diana P Identisera Diana Extend Identisera Diana Extend P. 2015;3–4.
56. Direcção-Geral da Saúde. Circular Normativa N.º: 2/DSMIA - Profilaxia da isoimunização Rh. Femina. 2007;27(6):497–500.
57. SEF, GEPF. Relatório de Imigração, Fronteiras e Asilo 2021. 2022; Available from: <https://sefstat.sef.pt/forms/relatorios.aspx>
58. Ramos DS, Royer S. Aloimunização eritrocitária em pacientes politransfundidos com doenças onco- hematológicas : Uma revisão de literatura Erythrocyte alloimmunization in polytransfused patients with onco-hematological diseases : A Aloimmunización de eritrocitos en pacientes. Res Soc Dev [Internet]. 2021;2021:1–12. Available from:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16575>

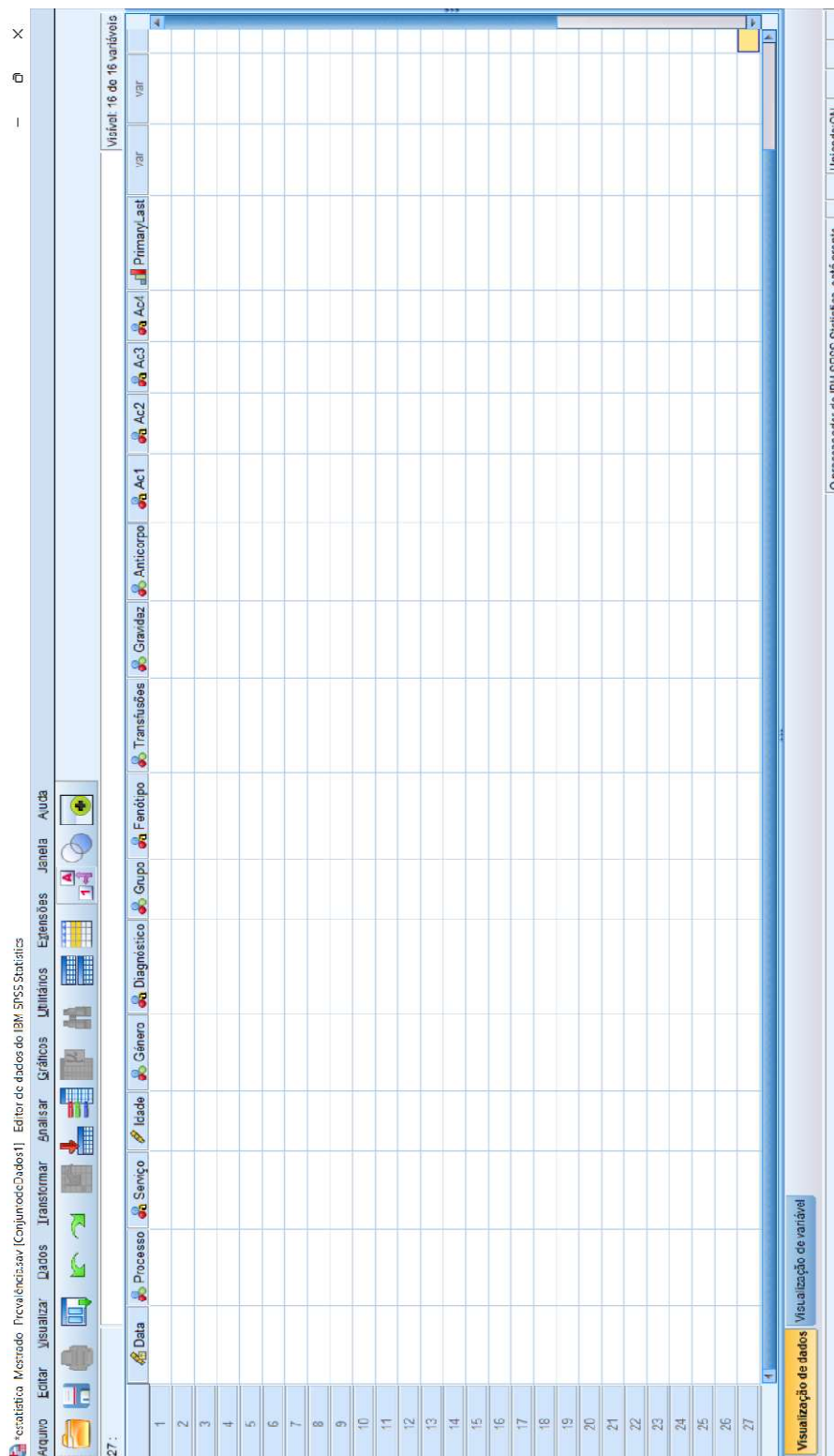
## Anexo I

Listagem com todos os Sistemas Grupos sanguíneos identificados pelo ISBT:

No.	System name	System terminology	Gene	Number of antigens
1	ABO	ABO	ABO	4
2	MNS	MNS	GYP A, GYP B, (GYPE)	50
3	P1PK	P1PK	A4GALT	3
4	Rh	RH	RHD, RHCE	56
5	Lutheran	LU	BCAM	26
6	Kell	KEL	KEL	37
7	Lewis	LE	FUT3	6
8	Duffy	FY	ACKR1	5
9	Kidd	JK	SLC14A1	3
10	Diego	DI	SLC4A1	23
11	Yt	YT	ACHE	6
12	Xg	XG	XG, CD99	2
13	Scianna	SC	ERMAP	9
14	Dombrock	DO	ART4	10
15	Colton	CO	AQP1	4
16	Landsteiner-Wiener	LW	ICAM4	4
17	Chido/Rodgers	CH/RG	C4A, C4B	9
18	H	H	FUT1; FUT2	1
19	Kx	XK	XK	1
20	Gerbich	GE	GYP C	13
21	Cromer	CROM	CD55	20
22	Knops	KN	CR1	12
23	Indian	IN	CD44	6
24	Ok	OK	BSG	3
25	Raph	RAPH	CD151	1
26	John Milton Hagen	JMH	SEMA7A	8
27	I	I	GCNT2	1
28	Globoside	GLOB	B3GALNT1	3
29	Gill	GIL	AQP3	1
30	Rh-associated glycoprotein	RHAG	RHAG	5
31	FORS	FORS	GBGT1	1
32	JR	JR	ABCG2	1
33	LAN	LAN	ABCB6	1
34	Vel	VEL	SMIM1	1
35	CD59	CD59	CD59	1
36	Augustine	AUG	SLC29A1	4
37	Kanno	KANNO	PRNP	1
38	SID	SID	B4GALNT2	1
39	CTL2	CTL2	SLC44A2	2
40	PEL	PEL	ABCC4	1

<b>41</b>	MAM	MAM	EMP3	1
<b>42</b>	EMM	EMM	PIGG	1
<b>43</b>	ABCC1	ABCC1	ABCC1	1
<b>44</b>	Er	ER	PIEZO1	5
<b>45</b>	CD36			1

Tabelas efetuadas em SPSS para o estudo e relação das variáveis:



estatística Mestrado-Prevalência.sav [ConjuntodeDados1] - Editor de dados do IBM SPSS Statistics

Arquivo Editar Visualizar Dados Transformar Analisar Gráficos Utilitários Extensões Janela Ajuda

	Nome	Tipo	Largura	Decimais	Rótulo	Valores	Omisso	Colunas	Alinhar	Medida	Papel
1	Data	Data	10	0	Data requisição	Nenhum	Nenhum	8	Esquerdo	Escala	Entrada
2	Processo	Númérico	8	0	Número de Pro...	Nenhum	Nenhum	8	Esquerdo	Nominal	Entrada
3	Serviço	Sequência ...	14	0	Serviço requisit...	Nenhum	Nenhum	10	Esquerdo	Nominal	Entrada
4	Idade	Númérico	8	0	Idade	Nenhum	Nenhum	8	Esquerdo	Escala	Entrada
5	Género	Númérico	1	0	Género	{1, Feminin...}	Nenhum	8	Esquerdo	Nominal	Entrada
6	Diagnóstico	Sequência ...	40	0	Diagnóstico Clif...	Nenhum	Nenhum	27	Esquerdo	Nominal	Entrada
7	Grupo	Númérico	8	0	Grupo Sanguin...	{1, A+}...	Nenhum	5	Esquerdo	Nominal	Entrada
8	Fenótipo	Sequência ...	20	0	Fenótipo RH+Kell	Nenhum	Nenhum	11	Esquerdo	Nominal	Entrada
9	Transfusões	Númérico	8	2	Histórico transf...	{1,00, Não}...	Nenhum	8	Esquerdo	Nominal	Entrada
10	Gravidez	Númérico	8	2	Histórico de gra...	{1,00, Não}...	Nenhum	11	Esquerdo	Nominal	Entrada
11	Anticorpo	Númérico	8	2	Anticorpo identi...	{1,00, Não}...	Nenhum	8	Esquerdo	Nominal	Entrada
12	Ac1	Sequência ...	15	0	Anticorpo 1	Nenhum	Nenhum	14	Esquerdo	Nominal	Entrada
13	Ac2	Sequência ...	15	0	Anticorpo 2	Nenhum	Nenhum	8	Esquerdo	Nominal	Entrada
14	Ac3	Sequência ...	15	0	Anticorpo 3	Nenhum	Nenhum	8	Esquerdo	Nominal	Entrada
15	Ac4	Sequência ...	15	0	Anticorpo 4	Nenhum	Nenhum	8	Esquerdo	Nominal	Entrada
16	PrimaryLast	Númérico	1	0	Indicador de ca...	{0, Caso du...	Nenhum	13	Direito	Ordinal	Entrada
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
999											

Visualização de dados | Visualização de variável

O processador do

## Anexo III

Comprovativos dos pareceres favoráveis à realização do estudo pela Comissão de Ética da ULSBA, EPE e pela Comissão de Ética da ESTESel:



EXTRATO DA ACTA DA REUNIÃO N.º 08/2021 DA COMISSÃO DE ÉTICA  
HOMOLOGADA PELO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO EM 09.09.2021 (Ata nº 34, Ponto 5.1)

Aos seis dias do mês de setembro de dois mil e vinte e um, pelas catorze horas e trinta minutos, na Sala João Paradela do Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, reuniu a Comissão de Ética da ULSBA, estando presentes: Aida Maria Matos Pardal, Enfermeira, Carla Alexandra Bicas Pereira Lourenço, Técnica Superior de Serviço Social, José Maria Afonso Coelho, Capelão e Coordenador do Serviço de Assistência Espiritual e Religiosa, e Sílvia Edgar Aurélio Lampreia Guerreiro, Farmacêutica. Não puderam estar presentes e justificaram a sua ausência, Ana Matos Pires, Assistente Graduado-Sênior de Psiquiatria, Diretora do Serviço de Psiquiatria e Presidente desta Comissão, Sandra Manuela Figueira Heleno Serrano, do Serviço de Garantia da Qualidade, Segurança e Ambiente, e Sara Isabel Veiga Martins, Assistente de Medicina Geral e Familiar.

Foram tratados os seguintes assuntos:

«**PONTO DOIS – EDOC/2021/32440** – Projeto «Prevalência de aloimunização eritrocitária nos pacientes do Serviço de Imuno-hemoterapia do Baixo Alentejo – Uma ferramenta para a segurança do doente e melhoria contínua da qualidade», a realizar por Lénia Fernanda Faria Azevedo.

A Comissão de Ética, após análise atenta do projeto, não tem nada a opor e emite parecer favorável. Faz-se no entanto a ressalva que encontrada uma incongruência na data de fim dos trabalhos, foi contactada a proponente de forma a obter esclarecimento e solicitar o reenvio do PR.344.0 com a data corrigida.

Beja, 10 de setembro 2021

A Presidente da Comissão de Ética

  
Ana Matos Pires

UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DO BAIXO ALENTEJO, EPE  
Rua Dr. António José Gama, 1110-001 Beja  
3001-905 Beja, Portugal  
Tel: +351 964 010 014 | Fax: +351 964 244 302 349  
email:etica@ulsba.beja.spsp | www.ulsba.pt  
tel: +351 214 214 214

Re: CE-ESTeSL-Nº.85-2021 - Lénia Fernanda Faria Azevedo



**De** Comissão Ética <conselhodeetica@estesl.ipl.pt>  
**Para** <2020197@alunos.estesl.ipl.pt>, <mcleitao@estesl.ipl.pt>  
**Cc** Mestrados <mestrados@estesl.ipl.pt>, Edna Soraia Gregorio Ribeiro <edna.ribeiro@estesl.ipl.pt>  
**Data** 2021-12-23 18:38

No dia 23/12/2021, às 18:37, Comissão Ética <conselhodeetica@estesl.ipl.pt> escreveu:

**REFERÊNCIA INTERNA DO PROJETO:CE-ESTeSL-Nº.85-2021** - Lénia Fernanda Faria Azevedo  
**TIPO DE PROJETO:** " Prevalência de aloimunização eritrócitária nos pacientes do Serviço de Imuno Hemoterapia do Baixo Alentejo".

**Tipo de Projeto/Estudo:** Dissertação de Mestrado

**INVESTIGADOR(A):** Lénia Fernanda Faria Azevedo

**ORIENTADOR(ES):** Maria do Céu Leitão

**INSTITUIÇÃO PROMOTORA:** Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa ULSBA

Exmª Senhora Professora Maria do Céu Leitão  
Exmª Senhora Drª. Lénia Fernanda Faria Azevedo, aluna de Mestrado

A Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (CE-ESTeSL) aprovou por unanimidade a emissão de parecer favorável.

O presente parecer tem em consideração a versão submetida da documentação enviada. Eventuais alterações nestes documentos determinam a necessidade de revisão do presente parecer.

Lembramos que todos os estudos que envolvem a autorização dos participantes e a recolha de amostras e dados anonimizados e/ou codificados têm de cumprir com o estabelecido no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados de 27 de abril de 2016.

Por último, solicita-se que, ao abrigo do artº 19 da Lei 21/2014 de 16 de abril e do disposto no nº 23 da atual versão da Declaração de Helsínquia, seja dado conhecimento à CE-ESTeSL do relatório final, com as conclusões do estudo, bem como de eventuais alterações ao protocolo de investigação e demais informações tidas por relevantes.

Aproveitamos ainda para desejar o maior sucesso no desenvolvimento deste trabalho.

A CE-ESTeSL encontra-se inteiramente disponível.

Com os melhores cumprimentos

Ruiá Bonego | Professora Adjunta  
Presidente da Comissão de Ética

Av. D. João II, sítio 489-01 - Parque das Nações  
1090-036 Lisboa (Portugal)  
[conselhodeetica@estesl.ipl.pt](mailto:conselhodeetica@estesl.ipl.pt)  
+351 218680447

<PastedGraphic-4.png>

Diagnósticos clínicos dos 186 pacientes estudados.

<b>Diagnóstico Clínico</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Gravidez	24,7	46
Anemia não especificada	10,8	20
Fratura femur	5,9	11
Neoplasia maligna colon	5,4	10
Artroplastia joelho	4,8	9
Hemorragia gastrointestinal	2,7	5
Pneumonia	2,7	5
Litíase da vesícula biliar	2,1	4
CPRE	1,6	3
Mieloma Múltiplo	1,6	3
Síndrome mielodisplásico	1,6	3
Amputação	1,1	2
Anemia da doença crónica	1,1	2
Colangite	1,1	2
Histerectomia	1,1	2
Insuficiência renal	1,1	2
Neoplasia maligna mama	1,1	2
Neoplasia maligna reto	1,1	2
Neoplasia maligna útero	1,1	2
Oclusão intestinal	1,1	2
Prolapso utero-vaginal	1,1	2
Adenomegalia	0,5	1
Anemia ferropénica	0,5	1
Anemia por défice de folato	0,5	1
Anemia pós parto	0,5	1
AVC	0,5	1
Cateterismo cardíaco	0,5	1
Colecistectomia laparoscópica	0,5	1
Curetagem uterine	0,5	1

Desidratação	0,5	1
Doença renal crónica	0,5	1
Dor abdominal	0,5	1
Embolia pulmonar	0,5	1
Enfarte agudo miocárdio	0,5	1
Epistaxis	0,5	1
Fratura tibia	0,5	1
Fratura tibia e peróneo	0,5	1
Gangrena Fournier	0,5	1
Gonartrose	0,5	1
Hemorragia mucosa oral, leucemia	0,5	1
Hérnia	0,5	1
Hipopotassemia	0,5	1
Insuficiência respiratoria	0,5	1
Laceração major figado	0,5	1
Lesão aguda renal	0,5	1
Leucemia linfoide crónica	0,5	1
Linfoma não Hodgkin B	0,5	1
Metrorragia	0,5	1
Necrose húmida hallux	0,5	1
Neoplasia benigna estômago	0,5	1
Neoplasia maligna bexiga	0,5	1
Neoplasia maligna órgãos genitais	0,5	1
Neoplasia maligna próstata	0,5	1
Neoplasia maligna útero e ovário	0,5	1
Neoplasia maligna vesícula biliar	0,5	1
Osteoartrose	0,5	1
Pancitopenia	0,5	1
Pancreatite aguda	0,5	1
Prótese articular	0,5	1
Prótese da anca	0,5	1

Prurido generalizado	0,5	1
Substituição de prótese	0,5	1
Talassemia	0,5	1
Traumatismo grelha costal	0,5	1
Tumor maligno bexiga	0,5	1
Tumor maligno timo	0,5	1
Varizes esofágicas	0,5	1
Vasculite	0,5	1
Total	100,0	186