

# DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS IRREGULARES POR TRANSPLANTADOS RENAIIS: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

**AUTORES:** Maria Eva Ferreira de Lira  
Tássia Gabriela Pereira Bastos  
Yan Assis dos Santos

**ORIENTADOR:** Fabrício Andrade Martins

## RESUMO

Pacientes politransfundidos têm maiores chances de desenvolver aloanticorpos. Isso acontece com cerca de 9% dos pacientes, uma vez que estes são formados a partir do reconhecimento de antígenos presentes na membrana eritrocitária, possuindo relevância quando reativo a 37C°. Estudos indicam que células leucocitárias como linfócitos T e B, macrófagos e monócitos além de células dendríticas estão presentes no órgão transplantado e, no caso da estimulação alogênica, esses leucócitos passageiros possuem a capacidade de funcionar como antígeno e como células apresentadoras de antígenos. A rejeição é uma reação específica e tardia envolvendo linfócitos T e monócitos. Os anticorpos irregulares estão ligados à rejeição hiperaguda e agudas dos enxertos alogênicos, ocorrendo poucos instantes após o transplante derivando do tipo e quantidade de anticorpos presentes. **Metodologia:** trata-se de revisão narrativa da literatura, baseada em 21 artigos, publicados entre os anos de 1990 a 2015, coletados nas bases de dados Pubmed, Scielo e EBSCO Host. **Objetivo:** descrever o mecanismo de desenvolvimento de anticorpos irregulares em pacientes transplantados renais. **Discussão:** Os politransfundidos e submetidos a transplantes podem apresentar anticorpos anti-HLA. Essa forma de rejeição pode ser observada nos transplantes xenogênicos e este processo não pode ser interrompido. Sua prevenção se baseia na escolha cautelosa do doador. A rejeição aguda, por sua vez, pode ocorrer semanas ou meses após o transplante, e é a forma mais encontrada, sendo mediada por anticorpos e ocorre em 20 a 30% dos casos. **Conclusão:** Em pacientes dependentes de hemocomponentes, que passaram por processos cirúrgicos tais como transplantes, os anticorpos irregulares são desenvolvidos em números maiores que 30%, causando um grande problema levando em consideração que a terapia a base de hemocomponentes não é de curto prazo.

**PALAVRA CHAVES:** Aloimunização eritrocitária. Aloanticorpos irregulares.  
Transplante de rins. Rejeição de enxerto.

## ABSTRACT

Poly-transfused patients are more likely to develop alloantibodies. This happens with about 9% of the patients, since these are formed from the recognition of antigens present in the erythrocyte membrane, having relevance when reactive at 37 ° C. Studies indicate that leukocyte cells such as T and B lymphocytes, macrophages and monocytes in addition to dendritic cells are present in the transplanted organ and, in the case of allogeneic stimulation, these passenger leukocytes have the capacity to function as antigen and as antigen presenting cells. Rejection is a specific and late reaction involving T lymphocytes and monocytes. Irregular antibodies are linked to hyperacute and acute rejection of allogeneic grafts, occurring a few moments after transplantation, deriving from the type and amount of antibodies present. Methodology: This is a narrative review of the literature, based on 21 articles, published between 1990 and 2015, collected in Pubmed, Scielo and EBSCO Host databases. Objective: to describe the mechanism of development of irregular antibodies in renal transplant patients. Discussion: Polytransfused and transplanted patients may present with anti-HLA antibodies. This form of rejection can be observed in xenogeneic transplants and this process can not be discontinued. Its prevention is based on the donor's precautionary choice. Acute rejection, in turn, can occur weeks or months after transplantation, and is the most commonly found form, being mediated by antibodies and occurs in 20 to 30% of cases. Conclusion: In patients who are dependent on blood components, who undergo surgical procedures such as transplants, irregular antibodies are developed in numbers greater than 30%, causing a major problem considering that the therapy based on blood components is not short-term.

**KEY WORD:** Erythrocyte alloimmunization. Irregular alloantibodies. Kidney transplantation. Rejection of graft.

## INTRODUÇÃO

A exposição à substâncias reconhecidas como não-próprias ao organismo, como os antígenos eritrocitários, pode desencadear ativação do sistema imune com formação de anticorpos. Estes são chamados de anticorpos irregulares e podem ocorrer como resposta aos antígenos eritrocitários presentes nos hemocomponentes transfundidos. Os anticorpos irregulares ocorrem em aproximadamente 0,3 a 2,0% da população em geral. O risco de aloimunização é de aproximadamente 1% por unidade transfundida, porém, em politransfundidos, esse risco é maior (9%).<sup>1</sup>

Os aloanticorpos irregulares (sistemas Rh, Kell, Duffy, Kidd, etc.), de ocorrência não esperada, possuem importância clínica por causarem hemólise, surgindo após transfusões sanguíneas, transplantes e gestações incompatíveis.<sup>2</sup>

A detecção de anticorpos irregulares consiste na aplicação da técnica indireta da antiglobulina visando a triagem dos anticorpos direcionados aos antígenos de grupos sanguíneos, excluindo-se o ABO.<sup>3</sup>

O significado clínico dos anticorpos detectados dependerá da temperatura de reação, potência (grau de reatividade), para definição da classe de imunoglobulina e capacidade de ativação do sistema complemento. Geralmente, o anticorpo clinicamente significativo é reativo a 37° C e/ou fase de antiglobulina humana, portanto, sendo anticorpos de classe IgG ou IgM de grande amplitude térmica.<sup>4</sup>

Aloanticorpos anti-eritrocitários clinicamente significantes se desenvolvem em mais de 30% dos pacientes que recebem múltiplas transfusões, o que pode ocasionar vários problemas no caso de terapia transfusional de longa duração. A aloimunização eritrocitária ocorre principalmente após as primeiras transfusões.<sup>5</sup>

Quando são detectados anticorpos não-ABO, clinicamente significantes no plasma de paciente, o serviço de saúde necessita encontrar e administrar um hemocomponente compatível com o receptor.<sup>6</sup>

Pacientes portadores de múltiplos anticorpos antes do transplante são o principal problema, de modo que encontrar hemocomponentes verdadeiramente compatíveis representa um enorme desafio para a gestão dos hemocentros. Isso torna-se particularmente relevante quando refere-se a indivíduos submetidos a transplantes renais uma vez que, ao necessitarem deste recurso terapêutico, tenham passado por múltiplas hemotransfusões decorrentes da disfunção renal. Idealmente, um método adequado deve resultar em um hemocomponente seguro para ser transfundido, em tempo adequado e de custo eficaz.<sup>7</sup>

Assim sendo, consideramos a importância de discorrer acerca da identificação da frequência de desenvolvimento de anticorpos irregulares em pacientes transplantados renais uma vez que tanto a presença quanto a diversidade destes pode impactar na sobrevida tanto do órgão transplantado quanto do próprio paciente.

## **Objetivo**

Descrever o mecanismo de desenvolvimento de anticorpos irregulares em pacientes transplantados renais.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta pesquisa foi realizada por meio de consulta aos bancos de dados: Scielo, PubMed e EBSCO Host, através da relação entre os seguintes unitermos: "Irregular antibodies", "antibody mediated rejection", "renal transplantation", "humoral rejection in transplants", e "antibody hyperacute rejection", para artigos publicados em língua inglesa e portuguesa, de ensaios conduzidos em seres humanos e artigos de revisão, sem restrição ao ano de publicação, sendo selecionados 21 artigos para a elaboração desta revisão narrativa.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

Os antígenos eritrocitários são estruturas localizadas na membrana dos eritrócitos, cuja natureza pode ser proteica, glicoproteica ou glicolipídica, e determinam a presença ou

ausência de alguns antígenos. O sistema ABO foi descoberto pelo cientista austríaco Karl Landsteiner por volta de 1900.<sup>8</sup>

Após o conhecimento do tipo sanguíneo, as transfusões se tornaram mais seguras respeitando a compatibilização ABO. Porém, alguns anos depois, mortes ainda aconteciam após as transfusões. Então, na década de 30, o fator Rh foi descoberto revolucionando a medicina transfusional. Inicialmente apenas o antígeno D foi identificado sendo convencionalmente que a presença dele conferia ao paciente o perfil antigênico Rh positivo ou Rh negativo diante de sua ausência. O antígeno D tem alta capacidade imunogênica e, atualmente, se associa a maioria dos casos de doença hemolítica perinatal.<sup>9</sup>

Desde que o sistema ABO surgiu foram descritos mais de 250 antígenos eritrocitários organizados em sistemas, séries e coleções. Entretanto, há outras informações controversas na literatura a respeito do número de antígenos já encontrados. Segundo alguns autores citados por Marsh e Redman (1990), em torno de 600 antígenos já são conhecidos. Para Novaretti (2007), mais de 236 antígenos foram descritos e classificados em 29 sistemas de grupos sanguíneos. E segundo Cozac (2009), um comitê sobre terminologia para antígenos de superfície eritrocitária demonstrou que mais de 245 antígenos eritrocitários já foram descobertos e organizados em 30 sistemas.<sup>10</sup>

Além dos sistemas ABO e Rh, os antígenos eritrocitários Duffy, Kell, Kidd, Lewis, MNS, K, P e outros são importantes para medicina transfusional e seu potencial imunogênico é reconhecido pois possuem aloantígenos que podem causar reações transfusionais em pacientes pós-transfundidos.<sup>10</sup>

É desejável que esses antígenos, que possuem maior grau de imunogenicidade sejam compatibilizados, a fim de evitar reações hemolíticas graves.

Quando um indivíduo sofre exposição a eritrócitos alogênicos (estranhos), com fenótipo diferente, através de transfusões sanguíneas, gestações e transplantes de órgãos/tecidos ou enxertos, por exemplo, ocorre uma aloimunização eritrocitária, que é uma resposta imune de seu organismo a esses antígenos, com produção de aloanticorpos específicos. Além da exposição antigênica, a resposta imune depende de outros fatores como imunogenicidade, dose e via de administração dos antígenos e de uma predisposição genética do próprio receptor.<sup>11</sup>

Aloimunização é uma resposta do sistema imune do paciente frente a exposição de alguma biomolécula estranha àquele organismo. Isso acontece após a transfusão de eritrócitos que tem determinados antígenos na superfície da membrana que o receptor não possui, ocasionando a sensibilização do sistema imune do paciente. Em resposta a esta exposição, anticorpos são produzidos contra esses antígenos <sup>12</sup>

O surgimento da aloimunização é diretamente proporcional ao poder antigênico e ao número de vezes que se teve contato com o mesmo em transfusões e gestações. Certos pacientes ao receberem pequenas quantidades de hemácias alogênicas já produzem os anticorpos irregulares, esses são conhecidos como bons respondedores, outros não se tornam aloimunizados com uma pequena quantidade de hemácias, ou uma grande quantidade várias vezes, maus respondedores. <sup>11</sup>

Na primeira exposição ao antígeno estranho, acontece uma aloimunização primária, com produção de anticorpos geralmente da classe IgM, que podem ser detectados por semanas ou meses após transfusão, baixando até níveis indetectáveis. Uma segunda exposição leva à aloimunização secundária com produção de anticorpos IgG em altos níveis como resposta por meio de células de memória. A aloimunização secundária pode gerar complicações graves como reações hemolíticas tardias. Esse tipo de reação é a segunda causa mais frequente de morte relacionadas à transfusão. <sup>13-14</sup>

Os tipos mais comuns de reações imediatas, aquelas que surgem durante ou até 24 horas após a transfusão, são: febre, hemólise aguda, reações anafiláticas, hipotensão, contaminação bacteriana (através do hemocomponente administrado) e a sobrecarga volêmica. <sup>15</sup>

Reações observáveis após 24 horas à transfusão sendo classificadas como reações tardias, dentre as quais as principais são a reação de hiperemólise, aloimunização, sobrecarga de ferro e a púrpura pós-transfusional. Os anticorpos irregulares são desenvolvidos em mais de 30% dos receptores de hemocomponentes dependentes que são acometidos de patologias como talassemias, anemia falciforme, síndromes linfó e mieloproliferativas e processos cirúrgicos como transplantes, representam grande problema, pois, nestes casos a terapia à base de reposição de hemocomponentes é de longo prazo. <sup>16</sup>

O transplante renal é o melhor tratamento de substituição renal para os doentes com doença renal terminal, possibilitando-lhes uma maior longevidade e qualidade de vida. Ao longo dos anos ocorreu um aumento da sobrevida a curto prazo do enxerto renal. Contudo, não

ocorreram mudanças significativas na sobrevida do enxerto a longo prazo. As principais causas de perda do enxerto de 3 a 10% de todos os transplantes renais, a longo termo são a morte do receptor com enxerto funcionante e a lesão crônica do enxerto. A morte do receptor com enxerto funcionante deve-se, principalmente, à doença cardiovascular, mas também às infecções e neoplasias. A etiologia da lesão crônica do enxerto envolve fatores imunológicos [baixa compatibilidade HLA (human leukocyte antigen), rejeição crônica mediada por anticorpos e não imunológicos (nefrotoxicidade dos inibidores de calcineurina, hipertensão arterial, infecções)].<sup>17</sup>

A reação de rejeição é caracteristicamente uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, isto é, uma reação imunológica tardia que envolve principalmente a ação de linfócitos T e monócitos. Trata-se de uma reação específica, uma vez que determina uma memória imune celular, capaz de induzir rejeição de órgãos.<sup>18</sup>

Os anticorpos irregulares estão relacionados com a rejeição hiperaguda e agudas dos enxertos alogênicos. A rejeição hiperaguda ocorre minutos ou horas após o transplante, dependendo do tipo e concentração de anticorpos presentes na circulação. Entre os pacientes que podem apresentar anticorpos anti-HLA estão os politransfundidos, as múltiparas e indivíduos previamente submetidos a transplante de órgãos e sangue. Esta também é a forma de rejeição que se observa nos transplantes xenogênicos, devido a presença de isohemaglutininas naturais, constituindo-se em uma das principais barreiras para a prática deste tipo de transplante na clínica.<sup>19</sup>

Diferentemente do que ocorre na rejeição aguda, o processo de rejeição hiperaguda não pode ser interrompido por medicamentos ou agentes biológicos. Assim, a conduta se restringe à prevenção da reação pela escolha cuidadosa do doador, via de regra, pela compatibilidade ABO e a prova cruzada. Esta avaliação é realizada através de um ensaio "in vitro" no qual uma amostra de soro do receptor é misturado com hemácias do doador e incubados por um período. O teste é considerado positivo (revelando incompatibilidade entre doador-receptor) após a formação de complexos antígeno-anticorpo (se no soro houver a presença de anticorpos anti-HLA). Esta prova é empregada para avaliar se o receptor não é sensibilizado contra os Ag de histocompatibilidade e possíveis anticorpos irregulares do doador. Resultados negativos destes testes são os parâmetros utilizados para evitar este tipo de rejeição.<sup>20</sup>

Na rejeição aguda a perda do enxerto mediada por anticorpos é de 20 a 30% dos casos e é a forma mais comumente encontrada nos transplantes clínicos, podendo ocorrer semanas ou meses após o transplante.

A rejeição mediada por anticorpos caracteriza-se pela presença de macrófagos e linfócitos (especialmente células T) no interstício do enxerto, enquanto as células polifonucleares (PMN) são raramente encontradas, a não ser que haja infecção concorrente.<sup>21</sup>

Evidências indicam que leucócitos passageiros presentes na peça cirúrgica são capazes de promover o estímulo primário do sistema imune do receptor. Estes leucócitos passageiros correspondem à linfócitos T e B, alguns monócitos e macrófagos, além de células dendríticas, fortemente ligadas ao tecido transplantado. Todas estas células, principalmente as células dendríticas, apresentando antígenos de histocompatibilidade em sua superfície, funcionam como células apresentadoras de antígenos. É importante lembrar que para que uma resposta imune seja desencadeada de maneira eficiente, é necessária que haja internalização, processamento e reapresentação do antígeno, em associação com determinantes de histocompatibilidade. Esta função é fisiologicamente exercida pelos macrófagos, linfócitos B e células dendríticas (Células apresentadoras de antígenos - APCs). No caso da estimulação alogênica não parece ser importante que haja fagocitose, processamento e reapresentação. Os próprios leucócitos passageiros, funcionam tanto como antígeno quanto como APCs, estimulando diretamente o sistema imune do receptor. Aparentemente, os antígenos de histocompatibilidade classe I e classe II do doador são vistos pelo sistema imune do receptor como o "próprio modificado".

Estas células, apresentando antígenos de classe II estranhos, interagem com linfócitos T auxiliares e fornecem-lhes um segundo sinal, para liberar citocinas que estimulam os linfócitos.<sup>17</sup>

Uma vez ativado pelo duplo sinal, o linfócito T auxiliar assume o controle central da resposta produzindo e secretando ativamente a IL-2, um cofator essencial para a ativação tanto de linfócitos T quanto de B. Como consequência da exposição ao aloantígeno e as interleucinas, há uma expansão clonal e maturação das células alorreativas. Este fenômeno leva ao desenvolvimento de células T efectoras que migram do tecido linfóide para o sangue, atingindo todos os tecidos, inclusive o enxerto, onde irão mediar a destruição dos sítios que expressam o antígeno. Linfócitos B estimulados passam a produzir anticorpos específicos, liberados localmente ou no sangue, interagindo também com os antígenos apropriados. Estes anticorpos se ligam a células marcadas, ativam o sistema complemento e lisam as mesmas podendo provocar a perda do enxerto.<sup>17</sup>

## DISCUSSÃO

Segundo Novaretti, (2007) quando um indivíduo sofre exposição a eritrócitos alogênicos com fenótipo diferente, através de transfusões sanguíneas, gestações e transplantes de órgãos/tecidos ou enxertos, por exemplo, ocorre uma aloimunização eritrocitária com produção de aloanticorpos específicos. A prevalência de anticorpos irregulares em pacientes transplantados renais ainda é pouco estudada no Brasil, embora a rejeição de enxertos mediada por anticorpos aconteça numa parcela significativa dos transplantes realizados. Em pesquisa realizada no hospital Israelita Albert Einstein aloanticorpos anti-eritrocitários clinicamente significantes mostraram-se presentes em mais de 30% dos pacientes que recebem múltiplas transfusões. Isso faz com que surjam problemas pré e pós transplante renal, levando em consideração que trata-se de um processo prolongado em que múltiplas transfusões são necessárias.

Atualmente o transplante renal permanece como melhor tratamento da doença renal crônica visto que a curto prazo prolonga a vida dos pacientes e diminuem a quantidade de internações e procedimento de hemodiálise. Entretanto, a longo prazo o processo de rejeição pode se iniciar por consequência de vários fatores como infecção bacteriana, doenças cardíacas e neoplasias. A rejeição mediada por anticorpos representa 20 a 30% das rejeição o que mostra que mesmo os testes pré transfusionais de compatibilidade ABO, Rh, prova cruzada e o tratamento com drogas imunossupressoras não impedem o processo de rejeição semanas, meses ou anos após o transplante dependendo do tipo, concentração e capacidade do anticorpo de estimular o sistema imune, estabelecendo uma barreira a medicina atual.

Silva (2011) descreveu a rejeição como uma reação de hipersensibilidade tardia que envolve a mediação de linfócitos T e monócitos. Esta reação é específica e determina uma memória imune capaz de provocar a rejeição do enxerto. Por sua vez, Dara (2015) relacionou os anticorpos irregulares mediando as rejeições hiperagudas pelo fato de essas reações se manifestarem mediante a sensibilização prévia do paciente por politransfusões ou mulheres multíparas. Isso comprova o que tem sido demonstrado por estudos realizados em bancos de sangue que concluem que os pacientes politransfundidos têm maior probabilidade de desenvolver anticorpos irregulares e reações a novas transfusões.

Segundo Kaneno (2003) evidências indicam a presença de linfócitos T e B passageiros, além de monocitos e macrófagos presentes no órgão transplantado. Todas essas células apresentam em sua superfície antígenos de histocompatibilidade assim, elas funcionam como células apresentadoras de antígenos e internalizam e reapresentam os antígenos.

Inicialmente os linfócitos do receptor reconhecem os antígenos como próprio modificado, porém os linfócitos passageiros fornecem um segundo estímulo capaz de iniciar uma resposta imune. Estando ativado os linfócitos T assumem a resposta liberando citocinas que continuam e iniciam a expansão clonal de células T e B. Essas células migram para o sangue e chegam ao enxerto onde interagem com os antígenos do tecido transplantados e as células T passam a atacá-lo e as B passam a produzir anticorpos que mediam a rejeição do enxerto.

Uma importante questão a ser discutida é a de que os estudos conduzidos no Brasil com relação a anticorpos irregulares envolvidos na rejeição de transplante renal é escassa, mesmo a rejeição mediada por anticorpos sendo significativa na prática clínica e os resultados demonstrados apontarem até 30% das rejeições ligadas a anticorpos. Uma observação importante é a não discriminação e o desconhecimento atual dos anticorpos irregulares (Kell, Duffy, Kid, etc.) que mais causam a perda dos transplantes. Esse fato faz com que não existam dados para comparar e entender quais anticorpos são mais nocivos e capazes de mediar a rejeição. Outra observação é a de que não existe nenhuma técnica que retire ou diminua a quantidade de linfócitos passageiros no rim a ser transplantado. Nos bancos de sangue, concentrados de hemácias passam por técnicas para retirar os linfócitos por filtração e lavagem por exemplo. Importante lembrar que sendo retirados os linfócitos a ativação do sistema imune não aconteceria e a vida do enxerto e do paciente seria mais prolongada e de melhor qualidade.

## **CONCLUSÃO**

Os pacientes transplantados renais realmente apresentam maior susceptibilidade a aloimunização devido às transfusões de hemocomponentes recebidas que podem sensibilizá-lo o que acontece com cerca de 30% dos pacientes. Os testes pré-transfusionais minimizam os riscos de rejeição mediada por anticorpos do enxerto compatibilizando o sistema ABO e com a prova cruzada negativa que demonstra a ausência de anticorpos irregulares no soro do paciente, entretanto, os testes não são utilizados no doador por vários motivos como doador falecido, ou escasso assim, o órgão tende a ser transplantado mesmo sem se comprovar a compatibilidade pelo melhor prognóstico do receptor o que pode provocar reação hiperaguda e aguda que podem levar a rejeição do enxerto. A passagem de leucócitos no tecido enxertado é um importante meio pelo qual os anticorpos são produzidos pela ação dos linfócitos T e B que reconhecem antígenos do paciente, são estimulados e ativam o sistema imunológico podendo provocar a rejeição do órgão se não tratado adequadamente. O conhecimento da variedade e da

forma com que estes anticorpos são produzidos é crucial para a condução adequada de cada caso em particular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-AGUIAR,K.M; et al. Identificação de anticorpos irregulares no Hemocentro Regional de Montes Claros, MG. Revista digital. Buenos Aires, ano 17.nº176, 2013
- 2-ALVES,V.M.Frequência de Aloanticorpos Irregulares Antieritrocitários em Receptores de Concentrados de Hemácias Atendidos com Emergências Médicas e/ou com Doenças Agudas no Hospital de Clínicas da UFTM.Universidade Federal do Triângulo Mineiro.Uberaba,2010.
- 3-RUIZ, L.J.P. Frequência de aloanticorpos e auto-anticorpos em pacientes politransfundidos atendidos pelo Hemonúcleo de Catanduva (Hemorede-Funfarme). ed.67.Revista do biomédico. São José do Rio Preto,2002
- 4-GIRELLO, A.L. Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária. 1ª ed., São Paulo: SENAC, p.205, 2002.
- 5-CRUZ, R.O.et al. Incidência de aloimunização eritrocitária em Pacientes politransfundidos. *Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo*.v.9.n.2.p: 173-178, 2011.
- 6-BLUMBERG, N. Beyond ABO and D antigen matching: how far and for whom. *Transfusion*.v.30.n.6.p:482-484.1990.
- 7-NOGUEIRA, C.M.Gerenciamento da terapia transfusional para paciente de transplante hepático com aloanticorpo de alta frequência. *R. Enferm.Cent.O. Min. mai/ago; 3(2):746-751, 2013.*
- 8-BELÉM, L. F et al. Descrição de reações transfusionais imediatas na Fundação Assistencial da Paraíba, Brasil. *Revista Bahiana de Saúde Pública*. v. 34, n. 4, p. 810817, out./dez. 2010.

- 9-BAPTISTA, M. W. G.; NARDIN, J. M.; STINGHEN, S. T. Aloimunização eritrocitária em pacientes de um hospital infantil atendido pelo Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia, de 2007 a 2010. Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba, v. 2, n. 6, p. 131-142, 2011.
- 10- ALVES, V.M. Frequência de Aloanticorpos Irregulares Antieritrocitários em Receptores de Concentrados de Hemácias Atendidos com Emergências Médicas e/ou com Doenças Agudas no Hospital de Clínicas da UFTM. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, 2010.
- 11- NOVARETTI, M. C. Z. Investigação Laboratorial em Pacientes com Anticorpos Eritrocitários. In: BORDIN, J. O.; LANGHI JÚNIOR, D. M.; COVAS, D. T. Hemoterapia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Editora Atheneu, p. 186-89, 2007.
- 12- RODRIGUES, R. et al. Aplicabilidade da fenotipagem eritrocitária em doadores voluntários e pacientes politransfundidos. Revista Saúde e Pesquisa, v. 6, n. 3, p. 387-397, set./dez. 2013
- 13- COZAC, A. P. C. N. C. Sistema de grupo sanguíneo ABO. In: BORDIN J. O.; LANGHI JÚNIOR, D. M.; COVAS, D. T. Hemoterapia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 126-36.
- 14- POWERS, A. et al. Identification and evaluation of false-negative antibody screens. Transfusion, v. 50, 617-21, 2010.
- 15- TRENTIN, N.P. Prevalência de Anticorpos Irregulares em doadores de Sangue do Hemocentro Regional de Passo Fundo- RS, 2008.
- 16- OLIVEIRA, R.C; BRAGA, J.R.M. Frequência de Anticorpos Irregulares em Serviço de Transfusão de Sangue em Salvador-BA, no Período de 2009 a 2013. Salvador, v. 2, n. 2, jul./dez. 2015.
- 17- KANENO, R. Imunologia dos Transplantes. Depto. Microbiologia e Imunologia. IBB-UNESP, São Paulo, p. 1-5, 2003.
- 18- SILVA, H.M. Tolerância Operacional no Transplante Renal Humano: Repertório de Linfócitos B e de Alo e auto anticorpo. Faculdade de Medicina- USP. São Paulo, 2011.

- 19- DARA, R.C; et al. Approach to a case of multiple irregular red cell antibodies in a liver transplant recipient: Need for developing competence. *Asian Journal of Transfusion Science*. 9, 1, 94-97, Jan. 2015.
- 20- AGUILERA V, ET AL. Anemia Hemolítica por Anticuerpos del Sistema ABO o Rh en Pacientes Receptores de Transplante de Órgano Sólido. *Med Clin (Barc) Med Clin (Barc)*;120(5):177-9, 2003
- 21- CRUZ, R.O; et al. Prevalence of erythrocyte alloimmunization in polytransfused patients: Incidência de aloimunização eritrocitária em pacientes politransfundidos. *Einstein (16794508)*. 9, 2, 173-178, Apr, 2011.