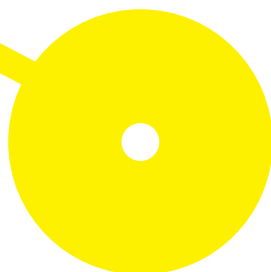




Integração do perfil de anticorpos eritrocitários irregulares nos registos de saúde eletrónicos

Sara Isabel da Silva Alves

10/2023





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

Integração do perfil de anticorpos eritrocitários irregulares nos registos de saúde eletrónicos

Autor

Sara Isabel da Silva Alves

Orientadores

Professor Especialista em ACSP Maria Céu Ribeiro Lamas, Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA), ESS|PPorto

Assistente hospitalar em Imunohemoterapia Cláudia Meneses Rodrigues de Oliveira Alves
Magalhães, Hospital Senhora da Oliveira em Guimarães

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública – Imunohemoterapia e Transplantação pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

A concretização desta dissertação representa um fim de uma etapa num ano particularmente desafiador na minha vida. Contou com a motivação e apoio de várias pessoas, e às quais preciso de agradecer.

À Professora Maria Céu Ribeiro Lamas agradeço as sugestões e disponibilidade para me orientar neste trabalho.

Ao Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães por ter autorizado a recolha de dados.

Agradeço aos meus colegas do serviço de Imunohemoterapia por toda a disponibilidade para me receberem nos seus turnos, durante a minha recolha de dados e por todas as palavras de incentivo.

À técnica subcoordenadora Rita Caldas agradeço a amizade, motivação e por ser exemplo de dedicação, empenho, conhecimento e profissionalismo.

À Doutora Cláudia Alves agradeço por ter aceitado acompanhar-me neste trabalho e sempre se mostrar disponível para me apoiar.

Não posso deixar de agradecer à minha família e amigos pela motivação e compreensão por nem sempre ter conseguido estar mais presente.

À minha prima Rute Vieira agradeço que no meio da sua vida agitada arranjar sempre tempo para me ajudar.

Ao meu avô Zé e avó Lu por toda a confiança e orgulho espelhado nos olhos, foi muitas vezes o que não fez desistir.

À minha mãe, Paula Vieira, por todo o apoio, tão fundamental ao longo deste meu projeto e por ser uma avó tão presente, amorosa e paciente.

Ao Vitor, meu marido, pela motivação, apoio, esforço, por ouvir todos os desabafos e por acreditar em mim. Pela compreensão, por ser ombro amigo e nunca me largar a mão.

Ao Guilherme e à Alice, meus filhos, agradeço por serem a minha maior força de motivação. Ao Guilherme agradeço todos os beijinhos, mimosos e toda a compreensão quando não podia brincar com ele “mais uma vez”. À Alice agradeço a forma serena e tranquila com que me acompanhou, dia e noite, nas correções desta dissertação nos seus primeiros meses de vida.

Resumo

O suporte transfusional é cada vez mais seguro, devido aos elevados padrões de qualidade, mas não isento de riscos, dos quais se destaca a aloimunização.

Os aloanticorpos resultantes da aloimunização, quando clinicamente significativos, podem causar reações transfusionais e em casos mais graves levar à falência de órgãos e à morte. Para minimizar tais riscos, realiza-se a pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) como teste pré-transfusional, contudo, devido à diminuição do seu título, podem não ser detetados. Este fato associado à elevada mobilidade das pessoas e à inexistência de partilha de informação sobre a presença de anticorpos eritrocitários irregulares entre as diferentes instituições de saúde em Portugal, aumenta a probabilidade de ocorrência de reações transfusionais tardias com impacto direto e indireto na saúde.

Este estudo observacional pretende aumentar a consciencialização relacionada com o rastreamento dos anticorpos eritrocitários, através do estudo da prevalência e perfil evolutivo dos anticorpos irregulares dos utentes do Hospital da Senhora da Oliveira em Guimarães entre 2013-2022.

Observou-se que 29% dos utentes apresentaram anticorpos que evanesceram, permitindo inferir o benefício da inclusão do histórico sobre a presença de anticorpos eritrocitários irregulares nos registos de saúde eletrónicos como uma mais-valia para um melhor atendimento dos utentes aumentando a segurança transfusional.

Palavras-chave: Aloimunização; evanescência; segurança transfusional; reação transfusional tardia; registos eletrónicos;

Abstract

Transfusion support is increasingly safe, due to high quality standards, but it is not risk free. One of the main risks is alloimmunization. The alloantibodies resulting from alloimmunization, when clinically significant, can cause transfusion reactions and in more serious cases lead to organ failure and death. To minimize these risks, an irregular antibody testing (IAT) is performed as pre-transfusion test, however, due to the ability decrease in their titer, they may not be detected in IAT. This fact, combined with the high mobility of people and the lack of information sharing on the presence of irregular erythrocyte antibodies between the different health institutions in Portugal, increases the likelihood of late transfusion reactions with a direct and indirect impact on health.

This observational study intends to raise awareness of erythrocyte antibody screening by studying the prevalence and evolutionary profile of irregular antibodies in patients at the Senhora da Oliveira Hospital in Guimarães between 2013–2022.

It was observed that 29% of patients had antibodies that evanesced, allowing us to infer the benefit of including a history of the presence of irregular erythrocyte antibodies in electronic health records as an added value for better patient care and increasing transfusion safety.

Keywords: Alloimmunization; evanescence; transfusion safety; delayed transfusion reaction, electronic records.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Aloimunização.....	2
1.2. Sistema Imunológico, Antígenos e Anticorpos.....	3
1.2.1. Sistemas de grupos sanguíneos.....	6
1.2.1.1 Sistema ABO	6
1.2.1.2 Sistema Rh.....	6
1.2.1.3 Sistema Kell.....	7
1.2.1.4 Sistema MNS.....	8
1.2.1.5 Sistema Duffy	8
1.2.1.6 Sistema Kidd	8
1.2.1.7 Sistema Lutheran.....	9
1.2.1.8 Sistema Lewis	9
1.2.1.9 Sistema Dombrock	10
1.2.1.10 Sistema Colton.....	10
1.2.1.11 Sistema P1PK.....	10
1.3. Detecção de Anticorpos eritrocitários irregulares.....	10
1.4. Evanescência dos Anticorpos e reação transfusional hemolítica/serológica tardia.....	16
1.5. Desfragmentação do histórico transfusional.....	19
2. Objetivos.....	21
3. Materiais e Métodos	21
3.1. Procedimento.....	22
3.2. Tratamento/análise de dados.....	24
4. Resultados.....	24
4.1. Amostra em estudo: características demográficas.....	24
4.2. História transfusional.....	27
5. Discussão.....	33
6. Conclusão.....	39
7. Referências bibliográficas.....	40
ANEXOS	48

Índice de Abreviaturas

CE - Concentrado de Eritrócitos

CID - Coagulação intravascular disseminada

DHRN - Doença hemolítica do feto ou recém-nascido

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

ISBT - International society of blood transfusion

PAI - Pesquisa de anticorpos irregulares

RPM - Rotações por minuto

TACO - Transfusion-associated circulatory overload/Sobrecarga circulatória associada à transfusão

TAD - Teste de antiglobulina humana direto

TAI - Teste de antiglobulina humana indireto

TRALI - Transfusion-related acute lung injury/Lesão pulmonar aguda associada à transfusão

TRIX - Transfusion Register of Irregular Antibodies and Cross (X)-match Problems

Índice de Tabelas

Tabela 1: Distribuição dos grupos sanguíneos ABO em percentagem.....	6
Tabela 2: Frequência dos principais antigénios do sistema Rh em percentagem.....	7
Tabela 3: Principais anticorpos eritrocitários irregulares com significado clínico em medicina transfusional	15
Tabela 4: Variáveis em estudo.....	23
Tabela 5: Anticorpos eritrocitários irregulares identificados	28
Tabela 6: Distribuição percentual das combinações de anticorpos na população em estudo	29

Índice de Figuras

Figura 1: Evolução do número de Concentrado de Eritrócitos (CE) transfundidos (2013–2022)	2
Figura 2: Estrutura básica do Anticorpo.....	4
Figura 3: Membrana do eritrócito com os antígenos dos grupos sanguíneos.....	5
Figura 4: Teste de antiglobulina humana direto.....	12
Figura 5: Teste de antiglobulina humana indireto.....	13
Figura 6: Método de aglutinação em microtubo de gel.....	14
Figura 7: Aloimunização primária, evanescência e resposta anamnésica de aloanticorpos eritrocitários.....	16
Figura 8: Fluxograma seleção das amostras em estudo.....	22
Figura 10: Frequência da PAI positiva nas mulheres em função da idade.....	25
Figura 11: Frequência da PAI positiva nos homens em função da idade.....	26
Figura 12: Frequência da PAI positiva em função dos grupos sanguíneos ABO e Rh D.....	26
Figura 13: Frequência dos fenótipos Rh e Kell da amostra em estudo.....	27
Figura 14: Frequência de evanescência dos anticorpos eritrocitários irregulares.....	30
Figura 15: Frequência da evanescência de anticorpos por faixa etária.....	30
Figura 16: Distribuição percentual dos anticorpos eritrocitários irregulares que evanesceram	31
Figura 17: Frequência da evanescência dos anticorpos nas mulheres em função da especificidade do anticorpo.....	32
Figura 18: Frequência da evanescência dos anticorpos nos homens em função da especificidade do anticorpo.....	32
Figura 19: Imagem ilustrativa do Kit comercial (ID-DiaCell I-II-III) de células para a PAI da Biorad®	49
Figura 20: Imagem ilustrativa da folha de registo da PAI.....	49
Figura 21: Imagem ilustrativa do Kit comercial (ID-DiaPanel e ID-DiaPanel-P) de células para identificação de anticorpos da Biorad®	50
Figura 22: Imagem ilustrativa da folha de registo do painel de identificação de anticorpos. ...	50
Figura 23: Parecer do coordenador do centro académico.....	51
Figura 24: Parecer da comissão de ética para a saúde	52
Figura 25: Parecer da proteção dos dados para projetos científicos.....	53

1. Introdução

O suporte transfusional, apesar de ser cada vez mais ponderado e haver uma maior consciencialização sobre a eficácia clínica da restrição de transfusão em alguns contextos, é ainda uma terapia comum e essencial nos cuidados de saúde, pode ser usada para manter a estabilidade hemodinâmica e salvar vidas todos os dias. Esta terapia é cada vez mais segura, graças aos progressos feitos em toda a cadeia transfusional, como os critérios cada vez mais rigorosos aplicados à seleção de dadores, a utilização de testes de rastreio das doenças transmissíveis pelo sangue que são mais sensíveis e específicos, o controlo de qualidade que é feito aos componentes sanguíneos, bem como as exigentes normas e recomendações existentes na área que orientam os sistemas de gestão da qualidade implementados nos serviços de sangue e de medicina transfusional. Destaque ainda para o importante papel do sistema de hemovigilância que abrange toda a cadeia transfusional identificando erros ou quase-erros, analisando e implementando medidas para evitar/reduzir os riscos. A transfusão é então uma terapia sujeita a apertados padrões de qualidade e considerada segura, mas não é isenta de risco. Esse risco apesar de ser residual, principalmente nos países desenvolvidos, prende-se com, por exemplo perigos infecciosos, principalmente por contaminação bacteriana, porque apesar dos testes de rastreio serem cada vez mais sensíveis e específicos apresentam limitações, mas a maioria dos riscos são “não infecciosos”, como a lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI), sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO), reações alérgicas, reação hemolítica imediata ou tardia, aloimunização, o erro humano, entre outras (1–4). Esses riscos para além dos danos causados ao utente trazem também custos extra para o sistema de saúde.

Segundo o Relatório da Atividade Transfusional e do Sistema Português de Hemovigilância de 2022 (5), onde se encontram registadas 270 instituições, das quais 262 têm prática transfusional, mais de 285 000 concentrados de eritrócitos (CE) foram transfundidos em Portugal durante esse ano.

Entre 2013 e 2022 observou-se um decréscimo do número de concentrados eritrocitários transfundidos, este decréscimo pode ser observado na Figura 1 e pode ser justificado pelo aumento da sensibilização dos profissionais de saúde para a adequada gestão de sangue. No ano de 2021 foi observado um aumento comparando com o ano de

2020, que pode ser justificado pela pandemia provocada pela COVID-19 que levou ao cancelamento de inúmeras cirurgias e atos médicos não urgentes.

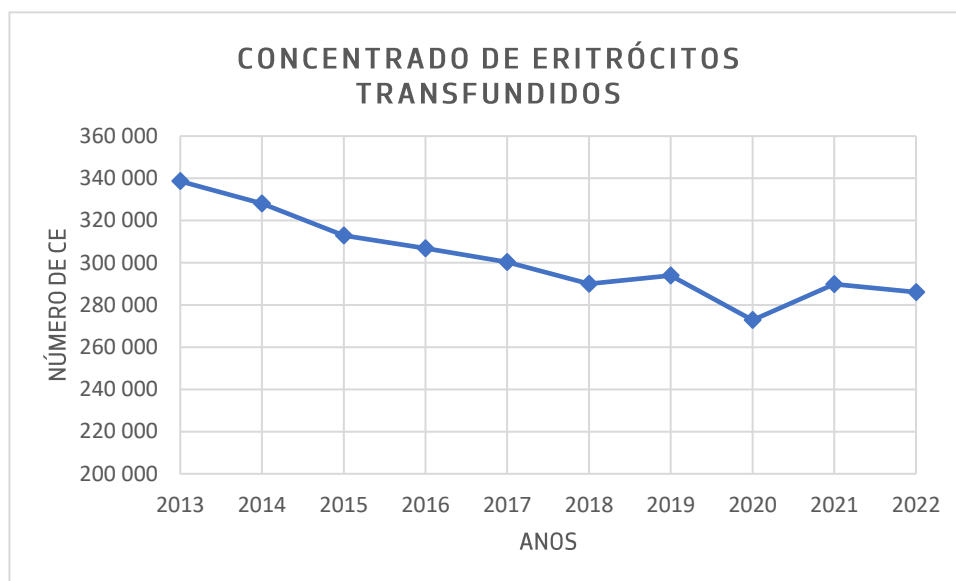


Figura 1: Evolução do número de Concentrado de Eritrócitos (CE) transfundidos (2013-2022).
Adaptado de Escoval M A et al(5)

Apesar do decréscimo observado, a produção de anticorpos irregulares continua a ser um problema com importância clínica.

1.1. Aloimunização

A aloimunização ocorre devido a diferenças nos antígenos do dador e do recetor. Estas diferenças antigénicas podem levar a indução da imunidade no recetor com a produção de anticorpos (aloanticorpos) que pode ocorrer em dias, semanas ou meses após a exposição. É influenciada por fatores genéticos do recetor, idade, sexo, histórico de gravidez, capacidade do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) do recetor para apresentar o antígeno "não próprio", diagnóstico clínico, número e frequência de transfusões e a imunogenicidade do antígeno. A exposição a antígenos diferentes pode ocorrer por transfusão, gravidez ou aborto, transplantes e partilha de seringas entre utilizadores de drogas de abuso, podendo levar à produção de anticorpos. Se os anticorpos formados forem clinicamente significativos, podem causar reações transfusionais (imediatas ou tardias) numa transfusão futura, doença hemolítica do recém-nascido e ainda

dificultar a procura de dador compatível, diminuir a sobrevivência dos eritrócitos e aumentar a necessidade de transfusão. Em alguns casos coagulopatia, falência de órgãos e mesmo a morte são consequências resultantes da aloimunização (3,6–15).

1.2. Sistema Imunológico, Antígenos e Anticorpos

O Sistema imunológico é fundamental para garantir sobrevivência e evoluiu permitindo proteção contra agentes patogênicos causadores de doença. De forma mais ampla, e em pleno funcionamento, o sistema imunológico permite distinguir o que é “próprio” do que é “estranho”, utiliza mecanismos que lhe permitem o reconhecimento, metabolização, neutralização e eliminação, de forma a proteger o organismo, é um processo complicado e que exige o contributo de múltiplos participantes e uma regulação complexa. Há uma variedade de células envolvidas nas respostas imunes, mas os leucócitos assumem um papel central, dos quais se destacam os linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos. As respostas imunes podem ser classificadas sobre diferentes aspetos: primárias e secundárias, ativas e passivas, inatas e adaptativas, humorais e celulares. Nas respostas imunes adaptativas a especificidade e memória são duas características fundamentais, permitindo uma resposta muito mais eficiente numa segunda e subsequentes exposições a um determinado antígeno. Quando se transfunde um doente com sangue alogénico basicamente está a ser introduzido uma substância estranha no corpo do recetor que pode causar uma resposta imune levando a uma reduzida eficácia clínica ou efeito adverso (16–18). Sucintamente, os anticorpos (imunoglobulinas), são glicoproteínas solúveis com função de combate a antígenos, têm uma estrutura básica de quatro cadeias polipeptídicas sendo duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas idênticas. Cada cadeia leve e pesada contém uma região variável, que tal como o nome indica varia de anticorpo para anticorpo, permite que o anticorpo seja específico para um determinado antígeno sendo a zona de ligação entre os dois, contém também uma região constante que determina a função efetora de um anticorpo (Figura 2). Para que haja uma reação entre o antígeno e anticorpo tem de haver uma correspondência exata entre os dois, ou seja o anticorpo vai ligar-se a um antígeno com uma estrutura complementar à da sua região variável. Apesar de no ser humano existirem cinco classes de anticorpos determinados pela região constante da cadeia pesada – IgM; IgG; IgE; IgA e IgD – podendo

diferir entre si no número de sítios de ligação a antígenos por molécula e na potência das suas funções efetoras, em termos de medicina transfusional as classes com maior relevância são a IgG e IgM (18–21).

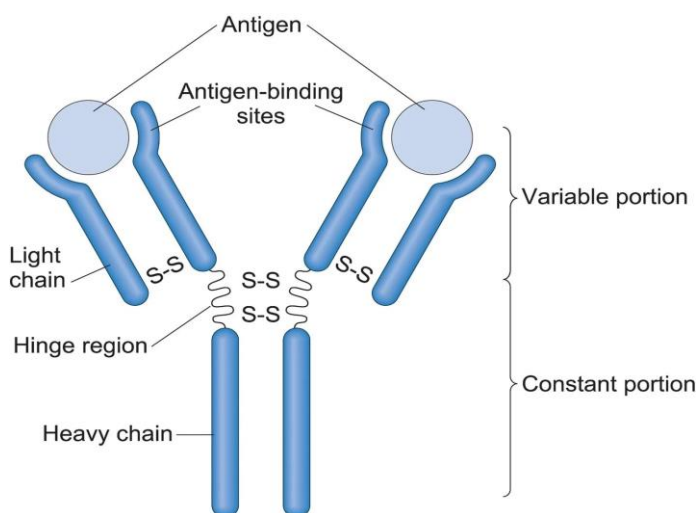


Figura 2: Estrutura básica do Anticorpo. Adaptado de Plahe G (88)

Os grupos sanguíneos ABO possuem anticorpos de “ocorrência natural” que, possivelmente, resultam da exposição a bactérias intestinais e ambientais com estruturas semelhantes aos antígenos dos eritrócitos, exigem, portanto, a exposição a esses ambientes e levam tempo a se desenvolverem, por essa razão os recém-nascidos não possuem anticorpos próprios (22,23).

É importante referir que nem todos os aloanticorpos têm, em termos transfusionais, o mesmo significado clínico. São considerados anticorpos com significado clínico aqueles que reagem a 37°C, da classe IgG e suscetíveis de causar hemólise, são ainda considerados anticorpos com significado clínico aqueles capazes de provocar Doença Hemolítica do feto ou Recém-Nascido(23).

Relativamente ao antígeno, consiste numa substância que quando imunogénica e combinada com um anticorpo específico tem a capacidade de provocar resposta imune.

Nem todos os antígenos eritrocitários são expressos na mesma fase de desenvolvimento do eritrócito, alguns são expressos muito cedo, outros mais tarde, alguns apresentam diferenças de polimorfismos de um único aminoácido outros apresentam diversas diferenças de aminoácidos. Todas estas informações têm vindo a crescer devido ao desenvolvimento da tecnologia que tem permitido estudos mais rápidos e de alto rendimento como a genotipagem e o sequenciamento de nova geração (6,18,24).

Em medicina transfusional, os antígenos têm um papel central visto que os grupos sanguíneos são definidos por antígenos presentes nos eritrócitos. A membrana dos eritrócitos (Figura 3) apresenta uma grande variedade de proteínas de superfície e também proteínas que atravessam a camada lipídica. Os antígenos estão localizados nessas proteínas e a sua especificidade é determinada principalmente pela sequência de oligossacarídeos, no caso do sistema ABO, ou pela sequência de aminoácidos, no caso por exemplo dos sistemas Kell, Duffy, Kidd, MNS. Existe uma correlação entre os antígenos eritrocitários que definem os grupos sanguíneos com a predisposição para algumas condições e doenças, especialmente os antígenos dos grupos sanguíneos ABO, Rh e Kell (22,25,26).

Em março de 2023 o grupo de trabalho da Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT) tinha registado 44 sistemas de grupos sanguíneos (27).

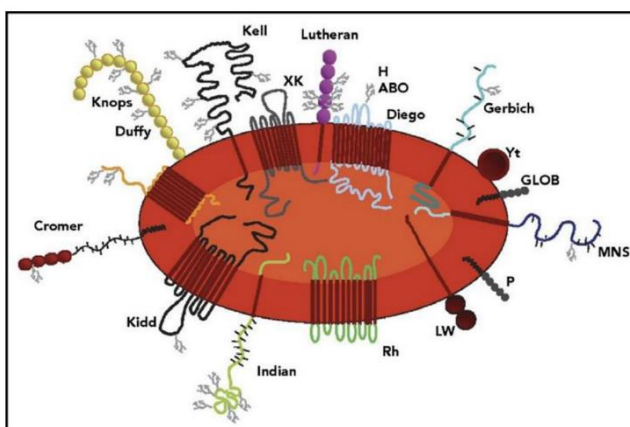


Figura 3: Membrana do eritrócito com os antígenos dos grupos sanguíneos. Adaptado de Armstrong B, Wilkinson R (22)

1.2.1. Sistemas de grupos sanguíneos

1.2.1.1 Sistema ABO

Originalmente descrito por Karl Lansteiner em 1900, o sistema ABO continua a ser o sistema de grupo sanguíneo com mais importância na medicina transfusional. Este sistema contém 4 fenótipos ABO principais (A, B, O e AB), que são determinados pela presença ou ausência dos antígenos A e B na superfície dos eritrócitos, e caracterizado pela presença ou ausência de anticorpos de ocorrência natural que são direcionados contra os antígenos A e B ausentes. A presença regular destes anticorpos faz com que seja fundamental uma correta identificação e interpretação do grupo ABO antes da transfusão para segurança do receptor, pois as incompatibilidades ABO são responsáveis pela maioria das reações transfusionais graves ou fatais, e geralmente são causadas por erro humano. Os antígenos ABO podem ser detetados nos eritrócitos de embriões com 5 a 6 semanas de gestação, e níveis de expressão antigénica de adultos é atingida por volta dos 2-4 anos de idade. Relativamente aos anticorpos anti-A e anti-B, estes não estão presentes ao nascimento e só começam a se desenvolver por volta dos 3-6 meses de idade (22,28).

A frequência de cada grupo sanguíneo ABO varia nas diferentes populações, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição dos grupos sanguíneos ABO em percentagem. Adaptado de Armstrong B, Wilkinson R(22)

Grupo sanguíneo	Caucasianos (%)	Negros (%)	Asiáticos (%)
A	43	27	27
B	9	20	25
O	44	49	43
AB	4	4	5

1.2.1.2 Sistema Rh

O Sistema Rh é um dos mais complexos sistemas dos grupos sanguíneos, é composto por dois genes - RHD e RHCE - responsáveis pelos 56 antígenos que compõem este sistema. Destes destaca-se o antígeno D pelo seu poder imunogénico, tendo por isso

um papel muito importante na prática transfusional e na Doença Hemolítica do Recém-nascido (DHRN). Neste caso é importante salientar a descoberta de sucesso da profilaxia da imunoglobulina anti-D, que é muito eficaz na prevenção da DHRN provocada por aloimunização com anti-D. Juntamente com o antígeno D, os antígenos C/c e E/e são os responsáveis pelos anticorpos Rh com significado clínico (22,27–29).

O que determinada se um indivíduo é Rh D positivo ou negativo é a presença ou ausência do antígeno D nos eritrócitos. A ausência de antígeno D resulta, na maioria dos casos, da deleção completa do gene RHD, esta deleção pode ser uma justificação imunológica para o fato que um indivíduo Rh D negativo geralmente produzir anti-D quando entra em contacto com eritrócitos Rh D positivos, visto que a imunogenicidade de um antígeno esta relacionada com o grau de estranheza para o recetor (22,28,30).

Os anticorpos contra antígenos do sistema Rh são maioritariamente IgG e podem causar reações transfusionais graves. As frequências para cada antígeno, em função da raça, estão expressas na Tabela 2 (22,28).

Tabela 2: Frequência dos principais antígenos do sistema Rh em percentagem. Adaptado de Dean L (31)

Antígenos Rh (%)	Caucasianos (%)	Negros (%)	Asiáticos (%)
D	85	92	99
C	68	27	93
c	80	96	47
E	29	22	39
e	98	98	96

1.2.1.3 Sistema Kell

Dos 37 antígenos que compõem o Sistema Kell, destacam-se os antígenos K/k, Kp^a/Kp^b e Js^a/Js^b. O antígeno K, depois dos antígenos ABO e Rh, é o mais imunogénico, tem uma prevalência de cerca de 9% na população europeia. O anticorpo K, maioritariamente do tipo IgG, é clinicamente significativo podendo causar DHRN grave (por supressão da eritropoiese) e reações transfusionais hemolíticas imediatas ou tardias.

Por sua vez, os antígenos Js^a e Kp^a têm uma prevalência baixa enquanto os antígenos k (cellano), Js^b e Kp^b apresentam uma alta prevalência na população. Os anticorpos Js^a, Js^b, Kp^a e Kp^b são, geralmente, IgG e clinicamente significativos tanto a nível transfusional como de DHRN (22,27,28,32).

1.2.1.4 Sistema MNS

Tal com o Sistema Rh também o sistema MNS é altamente complexo. É composto por 50 antígenos sendo que os antígenos M/N e S/s são os que apresentam maior significado clínico. Faz ainda parte deste sistema o antígeno U, um antígeno de alta prevalência (22,27).

Relativamente aos anticorpos deste sistema, o anti-M é um anticorpo relativamente comum, já o anti-N é bastante raro, estes dois anticorpos normalmente não são reativos a 37°C, mas quando reativos devem ser compatibilizadas unidades sem o antígeno correspondente, pois já foram implicados, ocasionalmente, em reações transfusionais. O anti-S, anti-s e anti-U geralmente são IgG e reativos a 37°C e estão relacionados com reações transfusionais e DHRN graves podendo mesmo ser fatais (22,28,33).

1.2.1.5 Sistema Duffy

O Sistema Duffy inclui cinco antígenos, sendo os principais os antígenos Fy^a e Fy^b. Os anticorpos Fy^a e Fy^b são do tipo IgG, sendo o anti-Fy^a um anticorpo relativamente comum, e o anti-Fy^b menos comum. Estes anticorpos podem causar reações transfusionais imediatas ou tardias (normalmente leves), embora já tenham sido implicados em reações fatais (22,27,28).

1.2.1.6 Sistema Kidd

O Sistema Kidd contém três antígenos, Jk^a, Jk^b e Jk³. Os antígenos Jk^a e Jk^b têm uma prevalência semelhante em populações de etnia europeia e asiática, mas o Jk^a é mais

comum que o Jk^b em pessoas de etnia africana. O Jk3, ou fenótipo nulo Jk(a-b-), foi descrito em algumas populações polinésias e finlandesas sendo raro noutras populações. Os anticorpos Jk^a e Jk^b são geralmente IgG, e podem ser de difícil deteção, pois são frequentemente fracamente reativos e podem apresentar efeito de dose, isto é, o anticorpo tem uma reação mais forte ou só reage com células homozigóticas. Podem também causar reações transfusionais hemolíticas imediatas graves ou tardias, pela tendência de diminuição do título de anticorpos no plasma, de tal forma que não são detetados nos testes pré-transfusionais. O anti-Jk3 também deve ser considerado clinicamente significativo (22,27,28,34).

1.2.1.7 Sistema Lutheran

O Sistema Lutheran inclui 26 antígenios, dos quais o Lu^a e Lu^b são os que apresentam maior interesse clínico. O antígeno Lu^a é o que apresenta maior relevância na medicina transfusional e tem uma prevalência de cerca de 8% na etnia europeia e africana sendo raro noutras populações. O antígeno Lu^b apresenta uma prevalência comum em todas as populações. A maioria dos anti-Lu^a e anti-Lu^b são IgG, tendo sido implicados em reações transfusionais tardias leves (22,27,28).

1.2.1.8 Sistema Lewis

O Sistema Lewis contém 6 antígenios, sendo o Le^a e o Le^b os principais. Os antígenios Lewis, normalmente, só se desenvolvem 12-15 meses após o nascimento. Geralmente os anti-Le^a e o anti-Le^b são IgM, reagem melhor a temperaturas abaixo dos 37°C e não causam reações transfusionais, mas alguns são IgG, reagem fortemente a 37°C e têm significado clínico. Estes anticorpos não estão relacionados com DHRN, visto que o feto e recém-nascidos, normalmente, não expressam esses antígenios ao nascimento (22,27,28).

1.2.1.9 Sistema Dombrock

O Sistema Dombrock inclui 10 antigénios, sendo o Do^a e Do^b os principais. Na população europeia estes dois antigénios apresentam uma prevalência relativamente alta (Do^a =66% e Do^b =82%). Os anticorpos Dombrock são geralmente IgG e apesar de serem raros e de reatividade fraca foram já implicados em reações transfusionais imediatas e tardias (27,28).

1.2.1.10 Sistema Colton

O Sistema Colton inclui 4 antigénios. O antigénio Co^a é altamente prevalente enquanto o Co^b tem uma prevalência de 8% na população europeia e é ainda menos comum noutras etnias. Os anticorpos Colton são geralmente IgG e foram responsáveis por DHRN e reações transfusionais graves (27,28).

1.2.1.11 Sistema P1PK

O sistema P1PK incluir 3 antigénios, P1, P^k e NOR. O antigénio P1 apresenta alta frequência, o seu anticorpo geralmente é IgM e, na maior parte das vezes, é encontrado como aglutinina fria, mas ocasionalmente reage a 37°C podendo causar reação transfusional (22,27,28).

1.3. Detecção de Anticorpos eritrocitários irregulares

Os anticorpos do sistema ABO, anti-A e anti-B, são os únicos anticorpos eritrocitários que estão presentes naturalmente no soro/plasma humano, todos os outros anticorpos são designados de anticorpos irregulares ou inesperados.

As reações que podem ocorrer *in vivo* entre antigénios eritrocitários do dador com anticorpos plasmáticos do recetor têm uma enorme importância em contexto transfusional

pelas implicações, já referidas, que variam na gravidade: desde uma diminuição do rendimento transfusional sem sintomas clínicos até uma reação fatal com morte do recetor. De forma a diminuir a probabilidade de ocorrência de tais eventos adversos, antes de ser administrado um concentrado de eritrócitos a um recetor, exceto em situações emergentes, é realizado o estudo pré-transfusional. O estudo pré-transfusional é iniciado quando o médico prescreve o componente sanguíneo e termina com o envio do componente pelo laboratório. Este estudo envolve várias etapas obrigatórias para garantir a transfusão segura:

- Identificação positiva e colheita de amostra de sangue do recetor. A amostra deve ser devidamente identificada assim como o registo do profissional que efetua a colheita;
- Determinação do Grupo sanguíneo ABO/Rh do recetor;
- Pesquisa de anticorpos eritrocitários irregulares (PAI) no soro/plasma do recetor;
- Seleção adequada do componente sanguíneo;
- Prova de compatibilidade entre as células do dador e o plasma do recetor;
- Identificação do componente sanguíneo com informações do produto e identificação do recetor;

É importante referir que sempre que haja histórico transfusional do utente no laboratório este deve ser consultado e comparado com os resultados obtidos. Todas estas etapas devem ser respeitadas para que o objetivo de transfundir com mais segurança seja alcançado (35,36).

Com a pesquisa de anticorpos eritrocitários irregulares, na preparação de transfusão de eritrócitos, pretende-se identificar anticorpos clinicamente significativos, capazes de causar reação transfusional hemolítica ou uma diminuição da semivida dos eritrócitos transfundidos.

A PAI é feita com o teste de antiglobulina humana (anteriormente conhecido como teste de Coombs) indireto nas amostras de plasma dos doentes a transfundir. O reagente de antiglobulina humana provoca a aglutinação de eritrócitos, não aglutinantes, apesar de sensibilizados com anticorpos. Funciona como um anti-anticorpo que se liga aos

anticorpos, fazendo a ponte entre os eritrócitos sensibilizados adjacentes e agrega-os, tornando visível a aglutinação (37).

A sensibilização dos eritrócitos pode ocorrer *in vivo* ou ser provocada *in vitro* após incubação a 37°C com soro/plasma que contém o anticorpo. Assim sendo, existem dois tipos de testes de antiglobulina humana, o direto e o indireto. O teste de antiglobulina direto (TAD) (Figura 4) é usado para demonstrar, *in vitro*, se ocorreu sensibilização *in vivo* dos eritrócitos, este teste não necessita de incubação a 37°C porque a ligação antígeno-anticorpo ocorre *in vivo* (37,38).

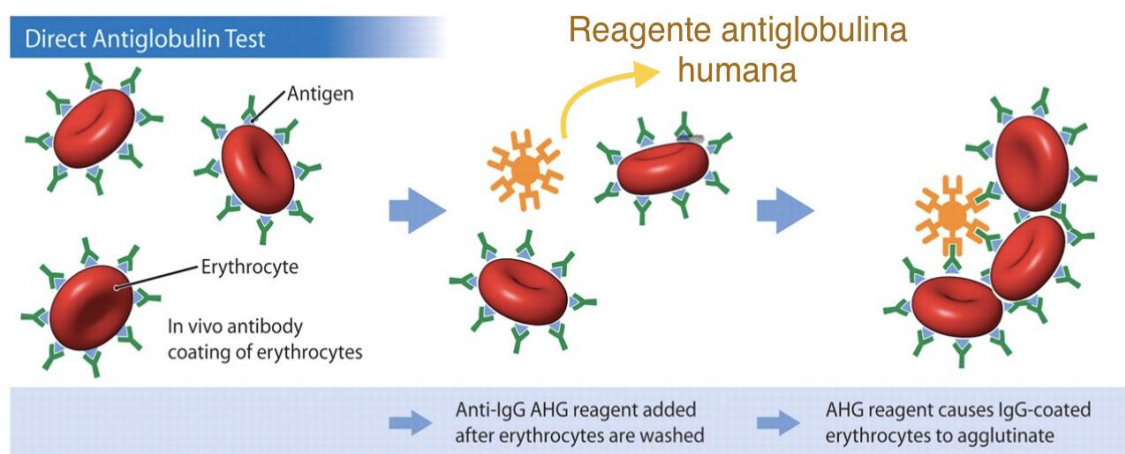


Figura 4: Teste de antiglobulina humana direto. Adaptado de Zarandona J, Yazer M (89)

Por outro lado, o teste de antiglobulina indireto (TAI) (Figura 5) é usado para demonstrar *in vitro* a sensibilização de eritrócitos *in vitro*. No TAI o soro/plasma a ser testado é colocado a incubar a 37°C, de forma a promover a reação antígeno-anticorpo *in vitro*, com células de dadores do grupo sanguíneo O com fenótipo conhecido. Estas células devem conter antígenos que detetem a presença de anticorpos com significado clínico.

É um teste que apresenta várias aplicações desde a pesquisa e identificação de anticorpos irregulares, provas de compatibilidade, fenotipagem de células, pesquisa de D Fraco e também é usado para a titulação de anticorpos (37,38).

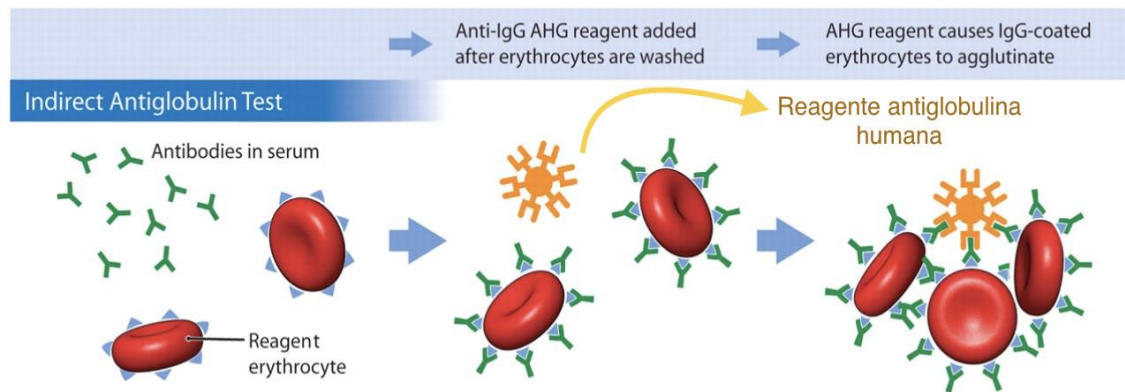


Figura 5: Teste de antiglobulina humana indireto. Adaptada de Zarandona J, Yazer M (89)

Tanto o TAD como o TAI podem ser realizados por várias metodologias, nomeadamente o método em tubo, que continua a ser o *gold standard* usado para testes de hemaglutinação, mas que atualmente é pouco usado, tendo sido substituído por métodos de aglutinação em microcoluna/microtubo de gel (Figura 6) ou fase sólida. Estes últimos métodos oferecem uma maior objetividade na leitura e interpretação dos resultados, permitem arquivar resultados (registos fotográficos) e permitem a automatização (23,39).

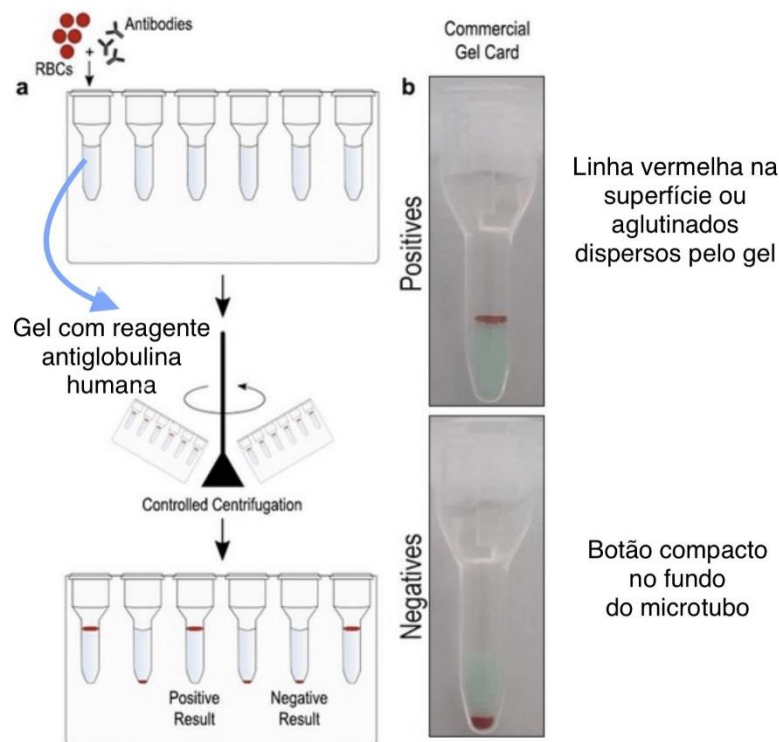


Figura 6: Método de aglutinação em microtubo de gel. Adaptado de Curvello R et al (90)

Um resultado negativo na pesquisa de anticorpos irregulares não garante a ausência de anticorpos significativos, este resultado apenas mostra que o soro/plasma não contém anticorpos detetáveis que sejam reativos com as células comerciais usadas para o teste (36).

O TAI é um dos testes pré transfusionais obrigatórios e a sua positividade implica a identificação do(s) anticorpo(s) através da testagem do soro/plasma do recetor contra painéis de células mais alargados, com o objetivo de transfundir o doente sem o antígeno(s) correspondente(s) ao(s) anticorpo(s) identificado(s) (6). Estes painéis de células comerciais vêm acompanhados por uma folha com a indicação do fenótipo das células e onde é feito o registo das reações observadas. Tanto as reações positivas como as negativas são importantes na identificação do(s) anticorpo(s), o padrão de reatividade das reações positivas pode sugerir certas especificidades de anticorpos, também as reações negativas são importantes pois permitem a tentativa de excluir certos anticorpos e sustentam a especificidade sugerida pelas reações positivas. A interpretação dos resultados dos painéis

nem sempre é simples e direto e exige experiência, conhecimentos e muitas vezes testes adicionais (23).

Assim sendo, podemos destacar a importância de identificar os anticorpos descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Principais anticorpos eritrocitários irregulares com significado clínico em medicina transfusional. Adaptado de Fung, Mark K. et al (23)

Significância Clínica	Anticorpos Eritrocitários			
Anticorpos com significado clínico	Anti-D	Anti-C	Anti-c	Anti-E
	Anti-e	Anti-K	Anti-k	Anti-Fy ^a
	Anti-Fy ^b	Anti-Jk ^a	Anti-JK ^b	Anti-S
	Anti-s	Anti-U	Anti-Kp ^a	Anti-Kp ^b
	Anti-Js ^a	Anti-Js ^b	Anti-Co ^a	Anti-Co ^b
	Anti-Do ^a	Anti-Do ^b		
Anticorpos se reativos a 37°C possivelmente têm significado clínico	Anti-M	Anti-N	Anti-P1	Anti-Le ^a
	Anti-Lu ^a	Anti-Lu ^b		
Anticorpos geralmente não significativos, mas que já foram implicados em reações transfusionais imediatas ou tardias	Anti-Yt ^a	Anti-Di ^a		

O grande problema das identificações de anticorpos, está relacionado com o fenômeno de evanescência que estes podem expressar. Ao longo do tempo o título de muitos anticorpos pode diminuir, obtendo-se testes de pesquisa e identificação com resultados inconclusivos ou até mesmo negativos. Está descrito que 25-35% dos anticorpos podem tornar-se indetetáveis após um ano e cerca de 50% ao fim de 10 ou mais anos (36,40). Um estudo de Tormey e Stack (40) sobre a persistência e evanescência de aloanticorpos demonstrou que 64% dos anticorpos, de utentes acompanhados durante 5 anos com testes laboratoriais, tornaram-se indetetáveis. No caso de doentes com doença falciforme aloimunizados, a taxa de evanescência dos anticorpos pode chegar aos 80%(41). Desta forma, e devido à capacidade de memória da resposta imune adaptativa, os doentes

ficam em risco de receber uma transfusão de eritrócitos incompatível, ter uma resposta anamnésica aquando da exposição ao antigénio implicado, onde as células B de memória são estimuladas pela reexposição ao antigénio e a produção de anticorpos é reinduzida (Figura 7) podendo desenvolver reações transfusionais tardias, hemolíticas ou serológicas (36,40–42).

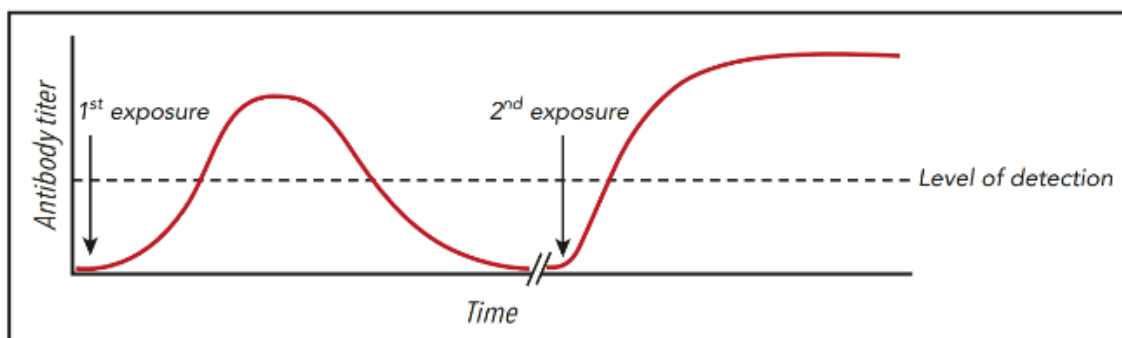


Figura 7: Aloimunização primária, evanescência e resposta anamnésica de aloanticorpos eritrocitários. Adaptado de Tormey C, Hendrickson J (6)

1.4. Evanescência dos Anticorpos e reação transfusional hemolítica/serológica tardia

De uma forma geral, as reações transfusionais podem ser classificadas com base no tempo que decorre entre a transfusão e o início dos sintomas da reação, sendo por isso designadas de reações transfusionais imediatas ou tardias. Existem vários subtipos destas reações transfusionais. A reação transfusional hemolítica imediata ocorre nas primeiras 24 horas após o início da transfusão, até mais frequentemente durante a transfusão, e estão envolvidos anticorpos ABO, enquanto as reações transfusionais hemolíticas/serológicas tardias ocorrerem após as 24h e normalmente estão envolvidos anticorpos “Não ABO” (43).

Numa reação transfusional hemolítica imediata os sinais ou sintomas variam e muitas vezes podem estar “mascarados” pelo tratamento ou condição de saúde do doente, pelo que todos os sinais ou sintomas devem ser devidamente valorizados. Os sintomas mais frequentes são a febre, com ou sem calafrios, e reações alérgicas leves, mas os sintomas que causam mais preocupação estão relacionados com o TRALI, TACO e

coagulação intravascular disseminada (CID). O reconhecimento precoce e a interrupção imediata da transfusão podem evitar consequências mais graves (43–45).

Este trabalho tem particular interesse nas reações transfusionais tardias nomeadamente as reações transfusionais hemolíticas tardias e as reações transfusionais serológicas tardias, pois são as resultantes da presença de aloanticorpos. Estes dois tipos de reações são muito semelhantes tanto no mecanismo e intervalo de tempo, diferindo entre elas pela falta de evidência clínica de hemólise *in vivo* que ocorre nas reações serológicas tardias. Tanto umas como outras, raramente, ou nunca, são resultado da aloimunização primária, estando associadas a exposições subsequentes e ao fenómeno de evanescência dos anticorpos (43–46).

O fenómeno de evanescência é ainda pouco estudado e por isso os processos imunológicos de persistência e evanescência dos anticorpos são pouco compreendidos. Também não é claro, se no fenómeno de evanescência, há alguma influência provocada pela forma como ocorreu a aloimunização, se por transfusão ou gravidez. Contudo, existe consenso sobre a especificidade do anticorpo que apresenta maiores taxas de evanescência, nomeadamente os anticorpos Kidd, já os anticorpos contra antigénios D e c tendem a estar associados a uma persistência mais duradoura. Anticorpos do sistema Duffy, Kell, MNS, Rh (anti-E e anti-C) também têm sido associados a reações transfusionais hemolíticas/serológicas tardias (6,40,43,44).

As reações transfusionais hemolíticas tardias, geralmente ocorrem 24h a 28 dias após a transfusão, e apresentam sintomas semelhantes aos das reações transfusionais hemolíticas imediatas, mas menos graves. Neste tipo de reações os utentes podem apresentar um quadro clínico com febre, urina escura e um valor de hemoglobina que volta ao valor pré transfusão ou que se apresenta ainda mais baixo, podem ainda ser observadas alterações nos testes laboratoriais como a pesquisa de anticorpos irregulares que passa a detetar algum anticorpo inesperado, um TAD que também pode estar positivo, e uma prova de compatibilidade que pode apresentar um resultado incompatível. É importante referir que algumas situações podem pôr em risco a vida do doente, havendo a destruição dos eritrócitos autólogos para além dos transfundidos, situação designada como Hiperhemólise (43,47–49). A hiperhemólise pode levar a falência multiorgânica e morte, devido a danos causados pela elevada concentração de hemoglobina livre e grupo heme. Este tipo de

complicação é especialmente prevalente e fatal na população de doentes com hemoglobinopatias como a anemia falciforme, embora também já tenha sido observado em indivíduos sem essas patologias (6,46,48,49).

De forma geral e sucinta, para que uma reação transfusional hemolítica tardia ocorra estes eventos devem estar presentes:

- Aloimunização primária, onde o indivíduo é exposto a antigénios “não próprios” e desenvolve pelo menos um aloanticorpo;
- Os aloanticorpos formados diminuem o seu título e não são detetados pelas técnicas serológicas em laboratório;
- O indivíduo é reexposto ao antigénio para o qual está imunizado;
- Desenvolvimento de resposta anamnésica;
- Rápida elevação do título do aloanticorpo que pode resultar na eliminação acelerada dos eritrócitos recentemente transfundidos.

Segundo o Relatório da Atividade Transfusional e do Sistema Português de Hemovigilância de 2022 (5), a percentagem de reação transfusional serológica tardia foi de 5,91%, não tendo sido reportada nenhuma reação transfusional hemolítica tardia. É importante lembrar que este valor pode estar subestimado e subnotificado.

Alguns indivíduos podem apresentar teste de pesquisa de anticorpos irregulares negativo com sintomatologia de uma reação transfusional tardia, o que poderá ser justificado por a resposta anamnésica ser provocada por aloanticorpos de baixa incidência ou antigénios que não estão presentes nas células comerciais. Existem, por exemplo, casos de reações transfusionais provocados por anticorpos contra antigénios Dombrock que normalmente não estão presentes nas células comerciais usadas para a pesquisa de anticorpos irregulares (46,50–54).

A subnotificação deste tipo de reações é uma consequência decorrente da demora no aparecimento dos sintomas, que por vezes podem ser difíceis de relacionar com a transfusão, especialmente no caso de altas hospitalares precoces, transfusões em contexto de serviço de urgência sem necessidade de internamento, transfusões feitas em consulta de hospital de dia, podendo, por vezes, reações transfusionais hemolíticas tardias ser consideradas, erradamente, como reação serológica tardia (40,55).

1.5. Desfragmentação do histórico transfusional

Atualmente observa-se a mobilidade crescente de pessoas em função de novas oportunidades pessoais ou profissionais, o que implica perda de algumas informações sobre a saúde individual. O fato de não ser realizada uma pesquisa de anticorpos irregulares pós transfusão e a desinformação sobre o histórico transfusional do doente, ou a desfragmentação do histórico transfusional que acontece quando o doente recebe transfusões em diferentes unidades de cuidados de saúde, pode pôr em risco a saúde do doente, aumentando o risco teórico de um doente desenvolver reação transfusional hemolítica tardia ou levar a procedimentos desnecessários com aumento dos custos (6,56). Nos Estados Unidos da América, um estudo desenvolvido por Unni e colaboradores (57) evidenciou que um número significativo de utentes transfundidos numa determinada instituição, já tinham sido transfundidos noutros locais do país. Em Portugal não existe a partilha do histórico transfusional nem da presença de anticorpos eritrocitários irregulares. Desta forma, e como já referido anteriormente, se um utente anteriormente transfundido numa determinada instituição onde foi identificado um anticorpo eritrocitário necessitar de novo suporte transfusional numa outra instituição, onde o anticorpo anteriormente identificado não seja detetado, pode ser transfundido com uma unidade aparentemente compatível que pode resultar numa rápida e violenta resposta anamnésica.

Apesar da pouca relevância dada aos benefícios deste tipo de partilha de informação, ela apresenta grandes vantagens. Para além de ajudar a prevenir as reações transfusionais tardias, pode levar à diminuição do tempo de resposta dos laboratórios de imunohematologia no fornecimento de unidades de eritrócitos compatíveis e diminuir também a percentagem de cirurgias adiadas (situações de pesquisas de anticorpos inconclusivas com provas de compatibilidade incompatíveis), consequentemente diminuição nos tempos de internamento e custos extra para o sistema de saúde. Relativamente aos atrasos cirúrgicos, que por vezes são consequência da presença de anticorpos irregulares e que exigem testes laboratoriais adicionais para a seleção de unidades de eritrócitos compatíveis, é importante salientar que em casos de fraturas, esses atrasos têm implicações negativas principalmente na população geriátrica, com aumento

das complicações, aumento dos tempos de internamento, aumento das taxas de mortalidade, e como consequência o aumento dos custos para o sistema de saúde (58–61).

Esta partilha de informação tem merecido a atenção de investigadores, refletida em vários estudos desenvolvidos em países como a França, Países Baixos e Estados Unidos (alguns estados), onde têm vindo a implementar registos ou bases de dados para partilha de informação com resultados importantes na prevenção das reações transfusionais (41,42,46,56,57,62–65).

A partilha de informação pessoal levanta a questão da política de proteção de dados, sendo uma preocupação por parte dos utentes pelos usos antiéticos ou prejudiciais que a partilha dos seus dados pode ter. Por outro lado, os utentes também valorizam que o resultado da partilha das suas informações pessoais atenda às suas expectativas, permitindo um atendimento mais personalizado, com tratamentos mais dirigidos, diagnósticos mais rápidos e completos, no fundo práticas mais seguras. Apesar das preocupações e expectativas dos utentes, estudos (66–68) demonstram que a maioria dos inquiridos aceitam e confiam que esta partilha de informação seja uma mais-valia na saúde. Neste momento, Portugal está a investir num sistema de registo de saúde eletrónico único com o objetivo de uniformizar as informações em saúde independentemente se de tratar de atos clínicos nos sistemas privados de saúde ou do Serviço Nacional de Saúde (69). Este importante passo terá certamente um impacto positivo na problemática causada pela desfragmentação da informação e poderá ainda ser mais benéfico quanto mais completo for, com o máximo de informações sobre o utente e contemplar informação sobre a presença de anticorpos eritrocitários irregulares, ou indo mais além, sobre o histórico transfusional dos utentes.

Nem todos os anticorpos são clinicamente significativos, e nem todos os doentes vão aloimunizar ao receber antigénios estranhos ao seu organismo, mas a partilha do histórico da presença de anticorpos irregulares nos registos de saúde eletrónicos pode ser uma solução para diminuir a reação transfusional tardia, tornando assim a terapia transfusional um procedimento ainda mais seguro.

2. Objetivos

Estudar a prevalência, caracterizar os anticorpos irregulares e o perfil evolutivo destes anticorpos dos utentes do Hospital da Senhora da Oliveira em Guimarães, no período compreendido entre 2013–2022.

Com este estudo pretende-se evidenciar o benefício da inclusão do histórico sobre a presença de anticorpos eritrocitários irregulares nos registos de saúde eletrónicos para minimizar as consequências provocadas pela aloimunização e, contribuir para aumentar a consciencialização relacionada com a partilha de informação sobre o historial de anticorpos eritrocitários identificados no indivíduo.

3. Materiais e Métodos

Este estudo observacional, longitudinal descritivo foi realizado no Serviço de Imunohemoterapia do Hospital da Senhora da Oliveira em Guimarães no período de 1 de setembro de 2013 a 31 de dezembro 2022.

Os registos dos estudos pré-transfusionais são mantidos nesta instituição em suporte digital no sistema informático “Clinidata BST” desde 2013 e ainda é arquivado um registo manual em folhas de registo próprias de todos os utentes com resultados de pesquisa de anticorpos positiva e respetiva identificação do anticorpo.

Os critérios de inclusão para este estudo consistiram nos resultados dos registos da pesquisa de anticorpos positiva no estudo pré-transfusional a utentes. Foram excluídas as grávidas que apresentaram pesquisa de anticorpos positiva com identificação de anti-D e em que foi confirmado a natureza desse anti-D como sendo resultado da profilaxia com imunoglobulina anti-D, e utentes com anemia hemolítica autoimune. Um total de 300 registos foram analisados.

No caso da análise de evanescência dos anticorpos identificados, foram excluídos os registos com uma única avaliação laboratorial, resultando no total de 186 registos para estudo (Figura 8).

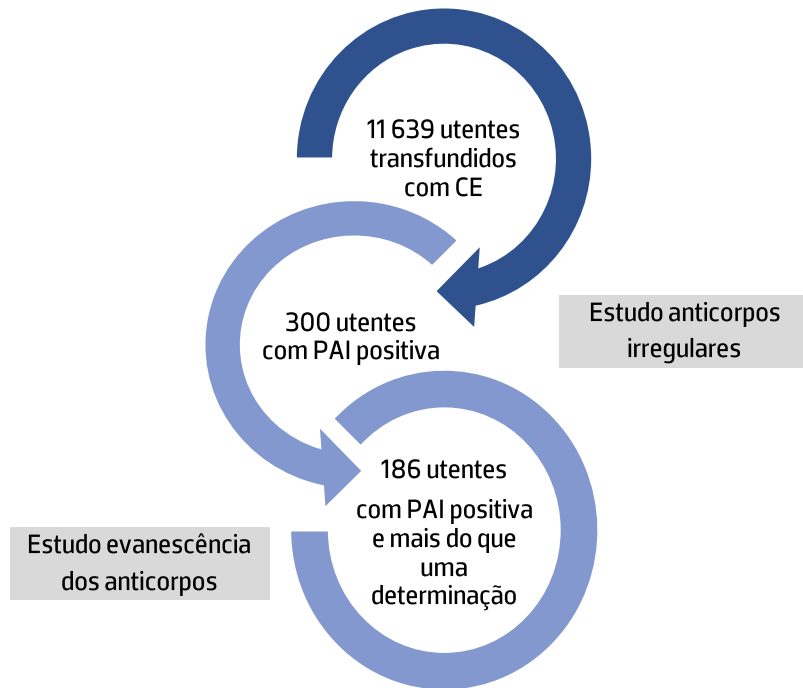


Figura 8: Fluxograma seleção das amostras em estudo

3.1. Procedimento

Os dados foram recolhidos do sistema informático de transfusão – Clinidata BST e organizados numa base de dados no Excel criada de acordo com as variáveis em estudo (Tabela 4).

Tabela 4: Variáveis em estudo

	Operacionalização	Tipo de Variável
Sexo	M/F	Variável qualitativa dicotômica
Idade	Numérica	Variável quantitativa contínua
Grávida	SIM/NÃO	Variável Qualitativa dicotômica
Grupo sanguíneo	A Rh Positivo/ A Rh Negativo/ O Rh Positivo/ O Rh Negativo/ B Rh Positivo/ B Rh Neagtivo/ AB Rh Positivo/ AB Rh Negativo	Variável Qualitativa nominal
Fenótipo Rh e K	CcDee Kneg/ ccddee Kneg/ CCDee Kneg/ ccDEe Kneg/ CcDEe Kneg/ ccDee Kneg/ ccddee Kpos/ ccDEE kneg/ CcDee Kpos/ CCDee Kpos/ ccddEe Kneg/ ccDee Kpos/ CcDEe Kpos/ Dupla População	Variável Qualitativa nominal
Especificidade do Anticorpo	D/E/C/c/e/Cw/K/Kpa/Fya/Jka/Jkb/Lea/Leb/P1/M/N/S/Lua /inconclusivo	Variável Qualitativa nominal
Número de Anticorpos	1/2/3/>3	Variável Quantitativa ordinal
Motivo Transfusional	Cirurgia/ anemia/ doenças oncológicas/ infecção/ hemorragia/ doenças hepáticas, renais ou cardíacas/ ausência de motivo transfusional.	Variável Qualitativa nominal
Pesquisa de Anticorpos negativou	SIM/NÃO	Variável Qualitativa dicotômica

Sendo um estudo retrospectivo é importante salientar que os procedimentos técnicos implementados durante o período em análise, não sofreram alterações importantes que possam comprometer a comparabilidade dos resultados neste estudo.

O método de aglutinação em microtubos de gel da casa comercial Biorad® foi usado para executar, de forma manual e automática, o procedimento técnico pré-transfusional usado na obtenção dos resultados (Anexo I).

Após identificação da especificidade do anticorpo, unidades compatíveis sem o antigénio correspondente foram enviadas para os recetores. Nos casos em que a identificação não foi conclusiva, foram administradas unidades compatíveis na prova de compatibilidade e foi aconselhado monitorização clínica mais rigorosa. Na impossibilidade de obter unidades compatíveis usando as técnicas, procedimentos e recursos existentes

neste serviço, uma amostra foi enviada para o laboratório de referência e estudos adicionais foram feitos para obter unidades de eritrócitos compatíveis. Desta forma é importante referir que relativamente à execução técnica, esta esteve sujeita a variabilidade inerente à rotatividade dos profissionais que trabalham no serviço e ao método usado para a execução (método manual ou automático).

3.2. Tratamento/análise de dados

Após recolha dos dados, o tratamento estatístico foi realizado com recurso ao software Office Excel 365 e apresentado em Tabelas e Figuras.

A recolha e tratamento de dados foi sujeita a aprovação pelo Coordenador do Centro Académico, pela Comissão de Ética e pela Encarregada de Proteção de Dados do Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, que recebeu parecer positivo (Anexo II).

4. Resultados

No período compreendido entre 1 de setembro de 2013 a 31 de dezembro de 2022, um total de 11 639 utentes foram transfundidos com concentrado de eritrócitos, verificando-se 300 registos de utentes com PAI positiva durante os testes pré-transfusionais, o que se traduz numa percentagem de aloimunização de 2,6%.

4.1. Amostra em estudo: características demográficas

As variáveis estudadas relativamente as características da amostra em estudo incluíram sexo e idade foram ainda estudadas as variáveis - grupo sanguíneo ABO e fenótipo Rh+K - de forma a conhecer o perfil antigénico da população aloimunizada.

A amostra em estudo, distribuiu-se maioritariamente pelo sexo feminino (Figura 9), cuja idade varia entre os 11 anos e os 97 anos, com a média de idades de $72 \pm 13,97$ anos.

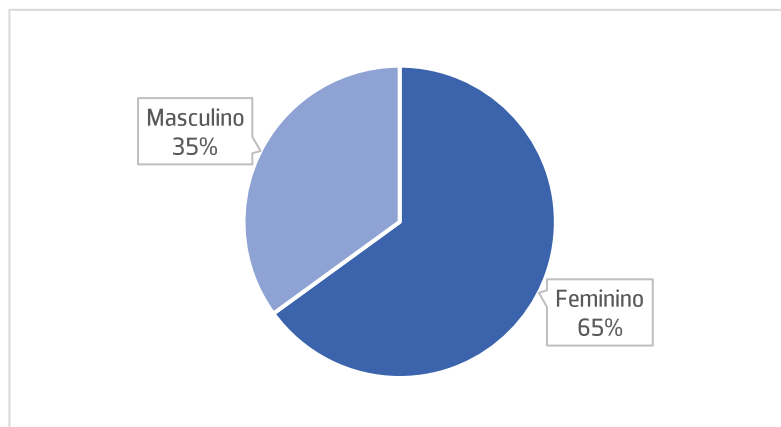


Figura 9: Distribuição percentual da amostra em estudo por sexo

Ao analisar a amostra por faixa etária e por sexo observa-se que no sexo feminino a maioria (63,59%) dos casos com PAI positiva ocorre em idades superior a 70 anos, em que a maior percentagem (29,23%) situa-se entre 81 e 90 anos (Figura 10). Nos homens, 55,24% das PAI positivas também ocorrem em idades superiores a 70 anos, verificando-se a maior frequência (35,24%) entre os 71 e 80 anos (Figura 11).

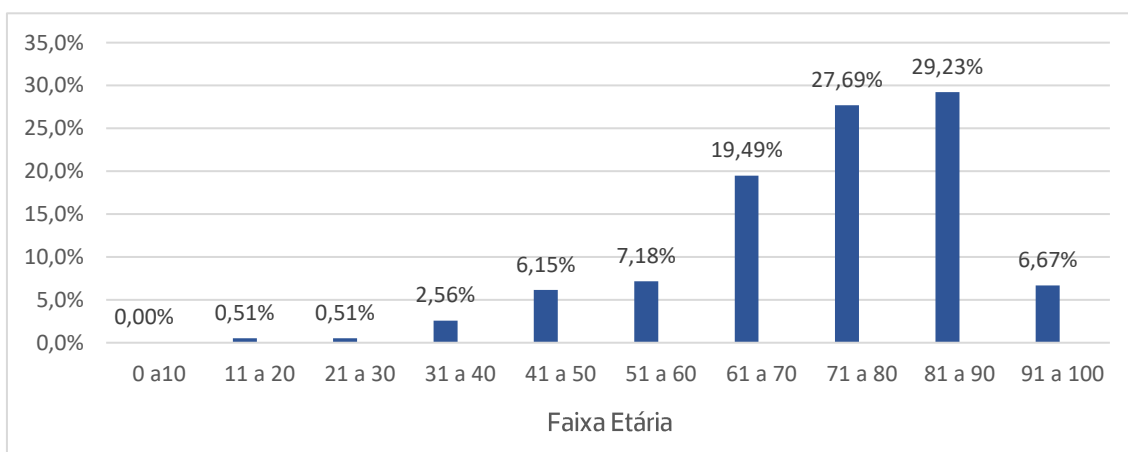


Figura 9: Frequência da PAI positiva nas mulheres em função da idade.

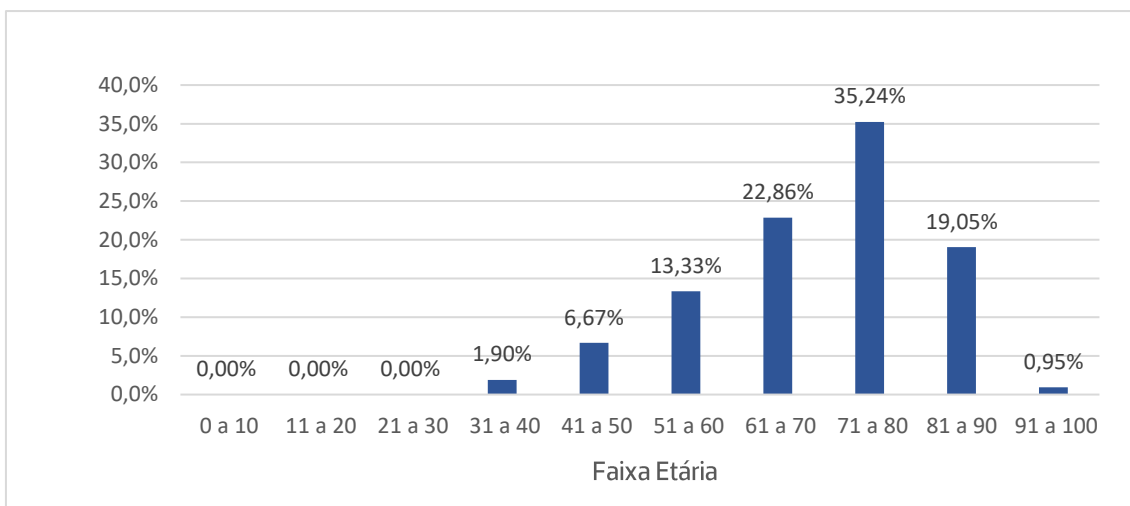


Figura 10: Frequência da PAI positiva nos homens em função da idade.

Relativamente ao grupo sanguíneo da amostra em estudo, observa-se um predomínio do grupo sanguíneo A Rh Positivo (34,3%) seguido do grupo sanguíneo O Rh Positivo (30,0%) (Figura 12).

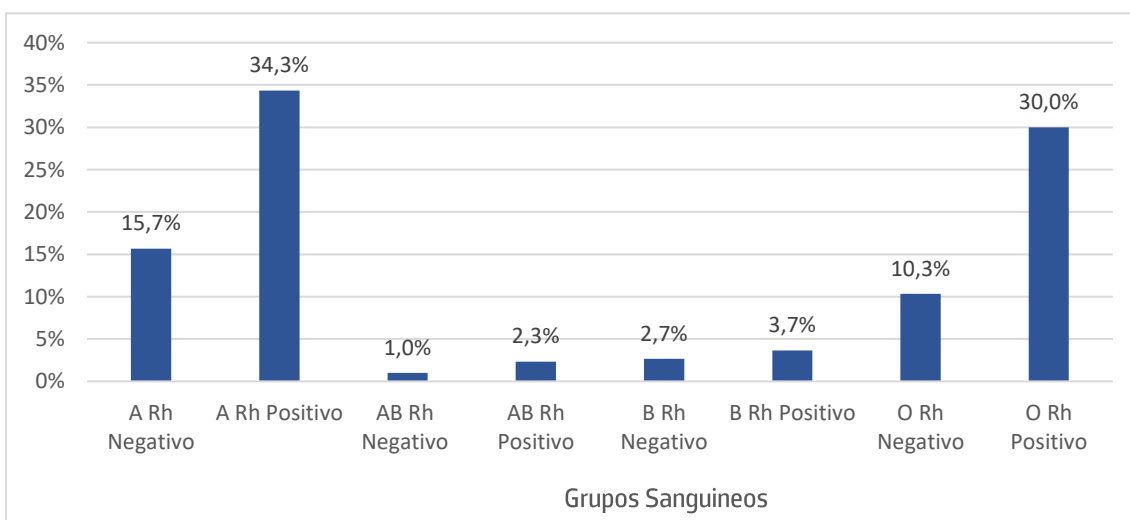


Figura 11: Frequência da PAI positiva em função dos grupos sanguíneos ABO e Rh D

A análise feita ao perfil fenotípico Rh e Kell da amostra aloimunizada teve como objetivo inferir a facilidade de obter unidades de CE com fenótipos compatíveis com a população de dadores existente em Portugal. Verificou-se que 29,0% da amostra possui o

fenótipo CcDee K negativo, 26,3% é ccddee K negativo e 17,0% é CCDee K negativo (Figura 13).

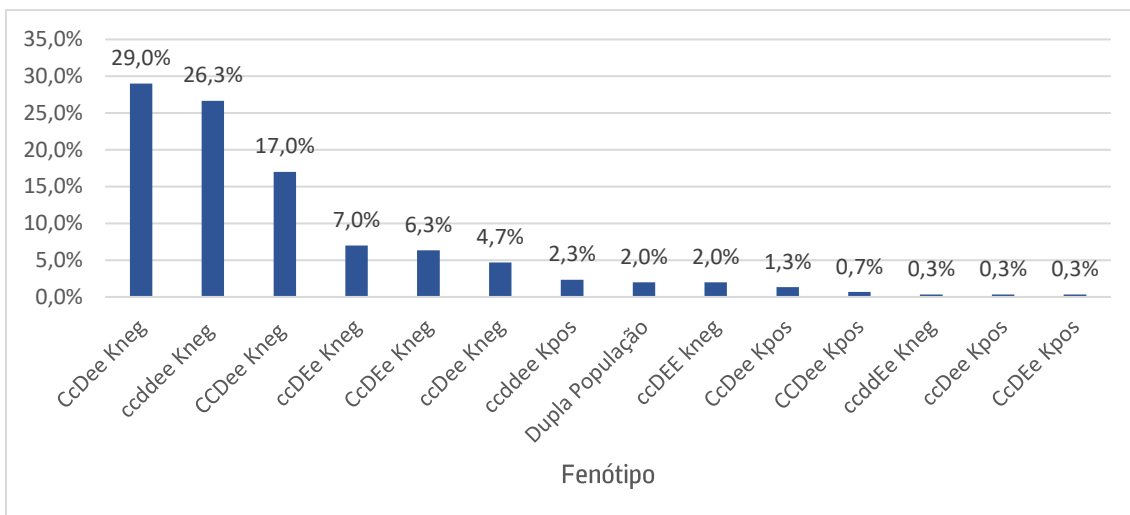


Figura 12: Frequência dos fenótipos Rh e Kell da amostra em estudo

4.2. História transfusional

A história clínico-laboratorial também foi analisada, segundo a especificidade do anticorpo eritrocitário irregular identificado, o número de anticorpos desenvolvidos, o motivo transfusional e se o anticorpo evanesceu, ou seja, se a PAI voltou a negativar.

Durante o período de estudo, nos 300 utentes analisados, foram identificados 331 anticorpos eritrocitários irregulares pertencentes aos variados sistemas dos grupos sanguíneos, como pode ser observado na Tabela 5, onde é possível observar que o anti E, do sistema Rh, é o anticorpo mais frequentemente identificado (21,45%).

Tabela 5: Anticorpos eritrocitários irregulares identificados

Sistemas de Grupos Sanguíneos	Especificidade do Anticorpo	Frequência	
		n	%
Sistema Rh	D	48	14,5
	C	27	8,2
	E	71	21,5
	c	5	1,5
	e	1	0,3
	Cw	8	2,4
	Total	160	48,4
Sistema Kell	K	33	10,0
	Kpa	1	0,3
	Total	34	10,3
Sistema Duffy	Fya	12	3,6
	Total	12	3,6
Sistema Kidd	Jka	14	4,2
	Jkb	3	0,9
	Total	17	5,1
Sistema Lewis	Lea	3	0,9
	Leb	2	0,6
	Total	5	1,5
Sistema P1PK	P1	2	0,6
	Total	2	0,6
Sistema MNS	M	22	6,7
	N	1	0,3
	S	8	2,4
	Total	31	9,4
Sistema Lutheran	Lua	8	2,4
	Total	8	2,4
	Inconclusivo	62	18,7

Dos 300 utentes em estudo, 45 (15%) apresentaram múltiplos anticorpos sendo que a combinação D+C (26,7%) foi a mais frequentemente encontrada (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição percentual das combinações de anticorpos na população em estudo

Especificidade do Anticorpo	Frequência	
	n	%
D+C	12	26,67
K+S+Kpa	1	2,22
K+Fya	1	2,22
D+E	2	4,44
E+c	6	13,33
K+S	1	2,22
E+S+K	1	2,22
M+E	2	4,44
E+Cw+Kpa+Lua	1	2,22
E+Kpa	1	2,22
E+Lea	1	2,22
D+K	1	2,22
E+c+Kpa	2	4,44
E+Lua	1	2,22
E+Fya	3	6,67
C+Lua	1	2,22
C+e	1	2,22
E+P1	1	2,22
Cw+Fya	1	2,22
K+E	1	2,22
D+C+Jka	1	2,22
E+S	1	2,22
D+C+E	2	4,44
Total	45	100%

Foi observado que em 44,0% da amostra, o motivo transfusional mencionado na requisição foi anemia, em 19,3% os pedidos foram realizados por necessidade de cirurgia ortopédica, 14,0% para outros tipos de cirurgias, 10% correspondiam a utentes em contexto de doenças oncológicas, nos restantes 12,6% os motivos transfusionais incluíam infeção, hemorragias, doenças hepáticas, renais ou cardíacas, e ausência de motivo transfusional.

Para perceber se ocorreu evanescência dos anticorpos na amostra em estudo, isto é, utentes que passado um determinado período após aloimunizarem apresentaram uma PAI negativa por diminuição do título do anticorpo que possuíam, foram excluídos utentes que não fizeram análise laboratorial após PAI positiva. Assim sendo dos 186 utentes com mais do que uma análise laboratorial verificou-se que 54 (29%) apresentaram uma PAI negativa

numa avaliação laboratorial subsequente, que em média ocorreu após 1 ano (Figura 14). Observou-se ainda, que a maior percentagem de evanescência ocorreu em utentes com mais de 65 anos (70%) (Figura15).

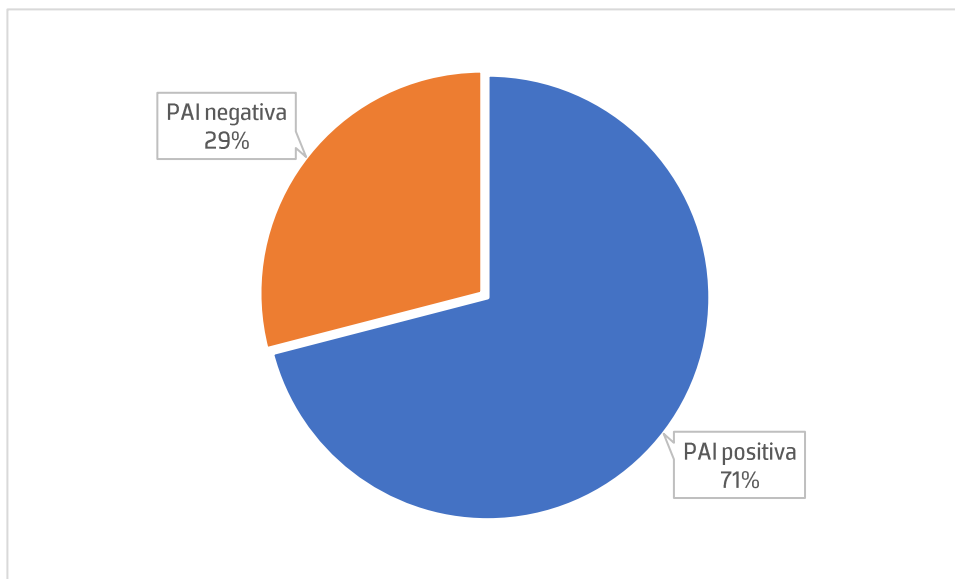


Figura 13: Frequência de evanescência dos anticorpos eritrocitários irregulares

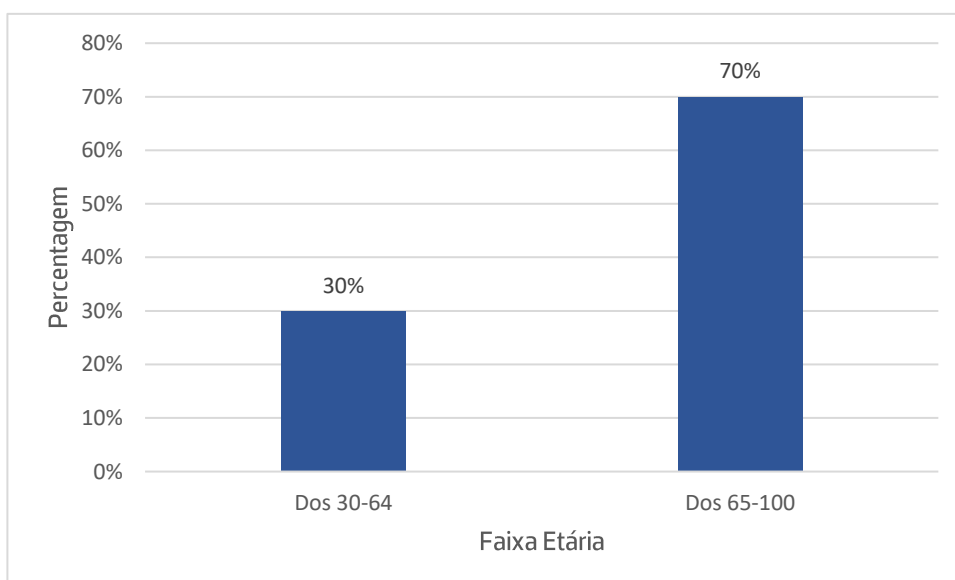


Figura 14: Frequência da evanescência de anticorpos por faixa etária

Relativamente às especificidades dos anticorpos que diminuiram o seu título, dando origem a PAI negativas, observa-se que em 16,7% dos casos estava implicado o anti-E, em 9,3% o anti-K, o anti-M e o anti-Lu^a e em 7,4% o anti-Jk^a. A maior percentagem, 31,5%, corresponde a identificações inconclusivas, visto que não foi possível obter correspondência específica com os painéis de células usados na identificação de anticorpos (Figura16). As identificações inconclusivas apresentaram uma distribuição semelhante entre homens e mulheres, 53% e 47% respetivamente, relativamente às idades há um predomínio dos indivíduos com mais de 65 anos (71%).

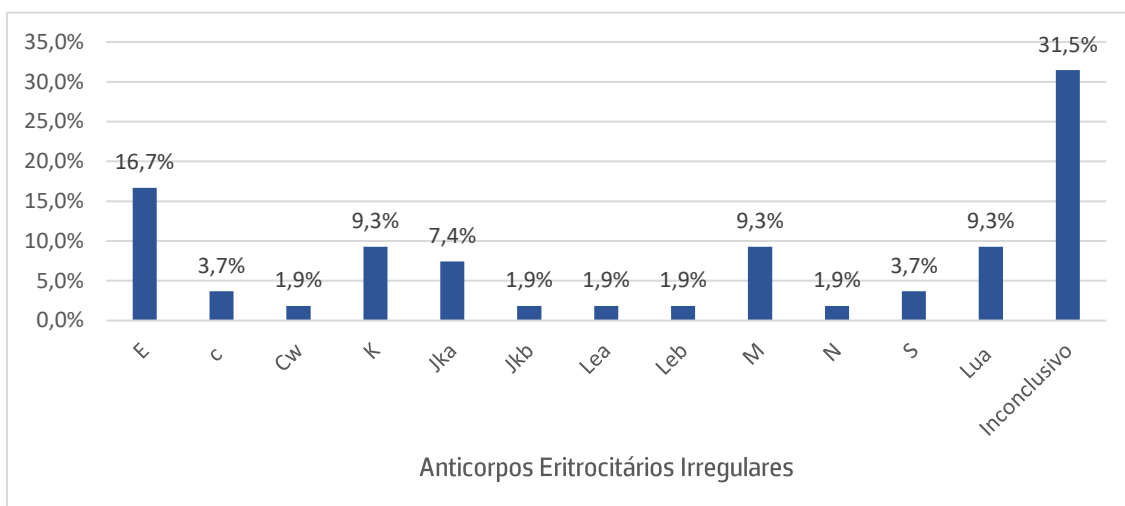


Figura 15: Distribuição percentual dos anticorpos eritrocitários irregulares que evanesceram

Quando se observa a frequência da evanescência dos anticorpos em função do sexo e especificidade do anticorpo, verifica-se que dos anticorpos identificados o anti-E é o que apresenta a maior percentagem em ambos os sexos, sendo que no caso do sexo masculino o anticorpo Lu^a apresenta a mesma percentagem de evanescência que o anti-E. Observa-

se ainda que no sexo feminino foram identificadas maior diversidade de anticorpos, sendo que os anticorpos c, Jk^b, Le^a e Le^b só evanesceram no grupo das mulheres (Figura 17 e 18).

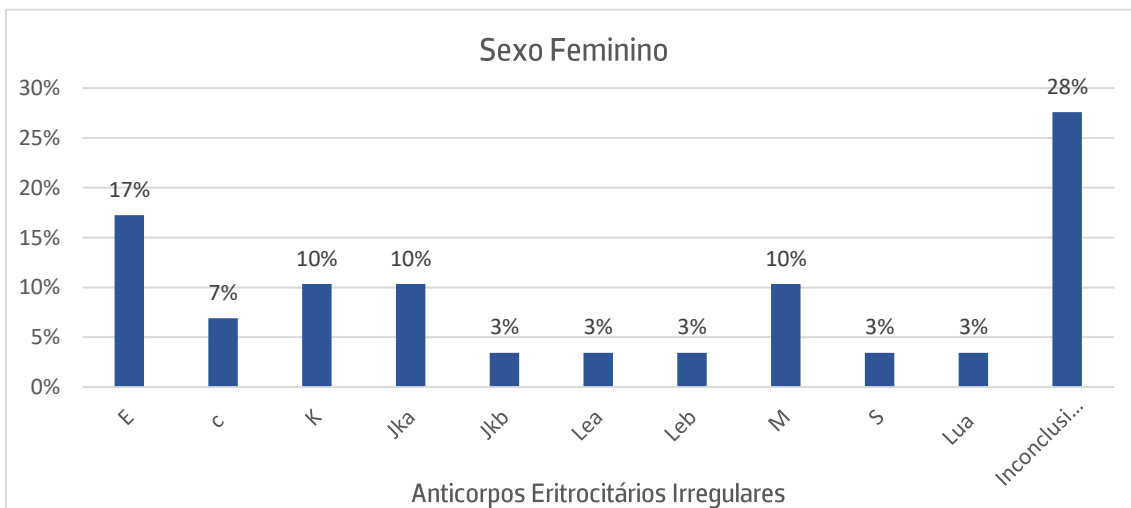


Figura 16: Frequência da evanescência dos anticorpos nas mulheres em função da especificidade do anticorpo

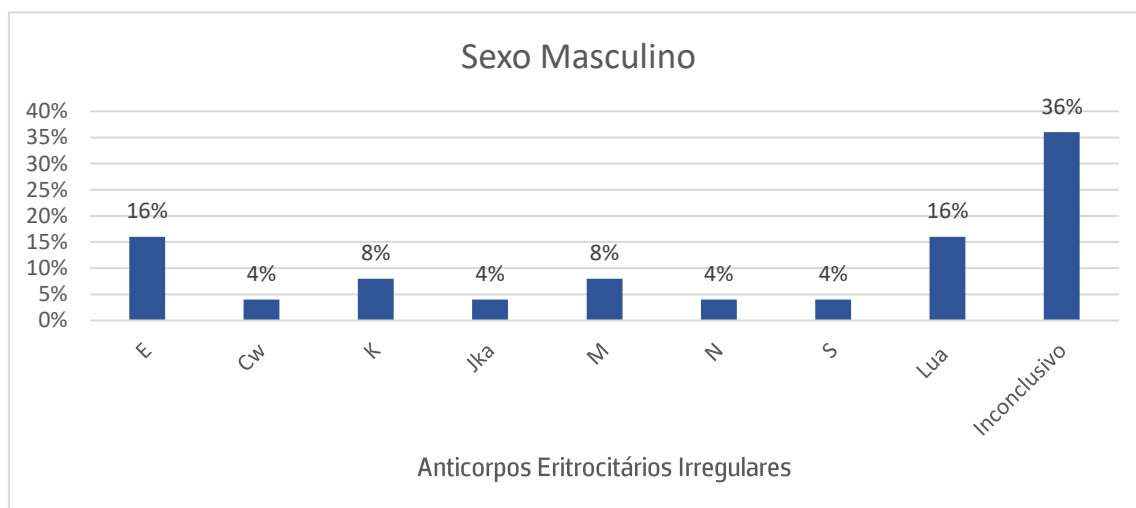


Figura 17: Frequência da evanescência dos anticorpos nos homens em função da especificidade do anticorpo

5. Discussão

A aloimunização pode ocorrer num número variável de utentes transfundidos e pode complicar a terapia transfusional. O presente estudo apresentou uma taxa de incidência da aloimunização de 2,6%, indo de encontro com o que está descrito na literatura. Vários estudos (2,3,6,9,25,70–73) referem taxas de 2-10% na população em geral e taxas mais altas na população de doentes com necessidades crónicas de transfusão. Taxas de aloimunização mais baixas podem ser explicadas por maior semelhança fenotípica entre a população dadora de sangue e recetora de transfusão, apesar de vários outros fatores, nomeadamente: fatores genéticos do recetor, capacidade do HLA do recetor de apresentar o antígeno “não próprio”, diagnóstico clínico, número e frequência de transfusões poderem influenciar a predisposição para a aloimunização, mas este estudo não avaliou essas variáveis. É importante referir que a falta de controlo laboratorial pós transfusional aliada à capacidade de evanescência dos anticorpos pode estar a subestimar o valor desta taxa.

A aloimunização, segundo a literatura, apresenta uma tendência maior no sexo feminino. Neste estudo essa tendência também foi verificada, tendo sido observado que 65% das PAI positivas correspondiam ao sexo feminino e 35% ao sexo masculino.

Estes resultados são semelhantes aos encontrados noutros estudos (9,10,42,72) referindo a gravidez como um fator justificativo para esse acontecimento, enquanto alguns (2,74) não evidenciam diferenças significativas das taxas de aloimunização entre os sexos.

Observou-se que em ambos os sexos a maior percentagem de aloimunização é verificada nas faixas etárias mais altas, que pode ser justificado por um número de unidades recebidas mais elevado. Como esta variável não foi incluída, este aspeto não pode ser esclarecido.

A frequência dos antígenos dos grupos sanguíneos mostra variações nas diferentes populações mundiais. Neste estudo com o objetivo de inferir a facilidade de obter unidades de CE com fenótipos compatíveis com a população de dadores existente em Portugal, e usando os dados do estudo “Distribuição dos grupos sanguíneos na população portuguesa”(75) foi analisado o perfil antigénico do grupo sanguíneo ABO, Rh e Kell. Como

o estudo data de 2007, poderá apresentar alguma variação face à realidade atual, considerando a globalização, a emigração e as variações fenotípicas observadas nas diferentes etnias.

Observa-se um predomínio do grupo sanguíneo A Rh Positivo (34,3%) seguido do grupo sanguíneo O Rh Positivo (30,0%), relativamente aos fenótipos Rh e Kell o fenótipo CcDee Kneg é o que apresenta maior percentagem (29,0%) em seguida o fenótipo ccddee Kneg (26,3%) é o que apresenta mais representatividade. Estes resultados comparados com a distribuição dos grupos sanguíneos em Portugal, mostram facilidade em transfundir de forma compatível tendo em conta o grupo ABO e Rh visto que 46,6% e 42,3% da população dadora correspondem ao grupo sanguíneo A e O respetivamente. Relativamente ao fenótipo Rh mais frequente na população de doadores Rh D positivos, com 37,5%, é CcDee, na população dadora Rh D negativa com 15,9% o fenótipo ccddee é também o mais frequente.

É lógico que a presença de múltiplos anticorpos dificulta mais o processo transfusional na medida em que limita mais as opções na seleção de unidades compatíveis. Neste estudo, os resultados demonstram que a maioria (85%) apresentou apenas um anticorpo e 15% apresentou múltiplos anticorpos. Ao analisar a especificidade dos anticorpos identificados, observa-se um predomínio dos anticorpos do sistema Rh (48,3%) e Kell (10,3%) o que está em concordância com outros estudos (2,3,9,12) e é justificado pela alta imunogenicidade dos antígenos destes sistemas, ou seja, a sua potência para gerar respostas imunes humorais.

O anticorpo mais representado é o anti-E, presente em 21,45% da população aloimunizada, em seguida temos o anti-D com 14,50%, o anti-K com 9,97%, o anti-C com 8,16%, o anti-M com 6,65%, o anti-Jk^a com 4,23%, o anti-Fy^a com 3,63%, referir também com 2,42% o anti-S e o anti-Lu^a. Estes anticorpos apresentam significado clínico e têm sido implicados em reações transfusionais tardias. A elevada frequência do anti-E pode ser resultado da sua alta imunogenicidade, em Portugal a maioria dos indivíduos são antígeno E negativos o que os torna mais propensos a aloimunizarem. De referir ainda, apesar de raro, a particularidade do anticorpo anti-E poder ocorrer de forma natural.

A maioria dos indivíduos Rh D negativos apresentam uma deleção completa do gene RhD o que faz com que o antigénio seja altamente imunogénico e, portanto, a exposição de indivíduos Rh D negativos a unidades Rh D positivas podem levar ao desenvolvimento de anti-D. Por norma a transfusão respeita a compatibilidade Rh D, portanto esta percentagem deve corresponder maioritariamente a aloimunizações por gravidez, até porque 38 dos 48 anti-D identificados correspondem a mulheres sendo que destes 32 foram identificados em mulheres com mais de 50 anos. Em 18,73% dos utentes não foi possível identificar o anticorpo presente, anticorpo em baixo título, anticorpo contra antigénio de baixa prevalência e anticorpo em desenvolvimento, são algumas das possíveis justificativas para esta percentagem (28,75–79). Frequentemente alguns anticorpos Rh podem ser encontrados associados (80) neste estudo as combinações D+C e E+c foram as mais observadas, tal como o referido noutros estudos (81), em que associam a identificação de anticorpos múltiplos em utentes politransfundidos ou utentes considerados como bons respondedores. Neste estudo não foi possível fazer essa associação.

Os resultados obtidos também evidenciam que transfundir de forma a garantir a compatibilidade de fenótipos Rh e Kell entre dador e recetor levaria, teoricamente, a uma diminuição da taxa de aloimunização, mas por uma questão de gestão de stock isso não é possível, sendo essa compatibilidade priorizada no caso de mulheres em idade fértil e utentes politransfundidos. A questão de transfundir garantido um fenótipo mais alargado criando uma medicina mais personalizada, questão que tem vindo a ser debatida na comunidade científica, considerando outros anticorpos com significado clínico com capacidade de produzir reações transfusionais, para os sistemas Kidd e Duffy por exemplo, torna-se incomportável. Mesmo nos casos mencionados anteriormente, esta impossibilidade prende-se por questões de recursos humanos, materiais e financeiros principalmente em instituições de cuidados de saúde com serviços transfusionais mais pequenos (2,9,10,82).

A correta e atempada identificação de anticorpos tem um papel fundamental na segurança transfusional, os registos dessa identificação devem ser mantidos e consultados em eventos transfusionais futuros devido a capacidade que alguns anticorpos possuem de baixarem o seu título de tal forma que não são detetados na PAI durante os testes pré-

transfusionais. Esse fenômeno de diminuição do título até níveis indetetáveis, designado de evanescência, e que pode levar a respostas anamnésicas com desfechos variáveis, tem uma maior probabilidade de ocorrência em locais onde não haja a partilha de informação sobre o histórico transfusional entre unidades de cuidados de saúde com postos transfusionais.

Essa desfragmentação da informação transfusional do utente nem sempre pode ser colmatada pelo próprio utente, quer por motivos de falhas de memória, quer por nem sempre lhe ser transmitido detalhes específicos como a presença de anticorpos, ou até mesmo pelo grau de consciência, que pode estar afetada, ao ser admitido numa nova instituição de saúde. Essa desfragmentação aliada a uma PAI negativa pode colocar os utentes em risco de desenvolver uma reação transfusional tardia, de cariz serológico ou hemolítico.

Os resultados deste estudo mostram que 29% dos utentes, com mais do que uma análise laboratorial, apresentaram anticorpos que evanesceram numa análise laboratorial subsequente, estes resultados são concordantes com os estudos (40,41,56,57) que relatam percentagens de evanescência que varia entre 25-80% dependendo da especificidade do anticorpo e do tempo de acompanhamento dos utentes com esses anticorpos.

O anti-E foi o anticorpo identificado com maior percentagem de evanescência com 16,7%, o anti-K, anti-M e o anti-Lu^a apresentaram uma percentagem de 9,3%, e destaque ainda para o anti-Jk^a com 7,4% de percentagem de evanescência. 31,5% dos anticorpos que evanesceram não foi possível identificar a sua especificidade, provavelmente seriam anticorpos cujo título já se encontrava a diminuir, podendo também se tratar de algo inespecífico.

Os Anticorpos anti-D e anti-C não apresentaram nenhuma evanescência, o que também está de acordo com outros estudos (40,42) onde taxas de evanescência mais baixas para esses anticorpos são observadas, confirmando um tipo de resposta mais duradora.

O problema da fragmentação de informações sobre o histórico transfusional torna-se mais evidente em estudos como o realizado por Delaney e colaboradores (83) que relatam que mais de 10% dos utentes em estudo tinham feito estudo pré-transfusional ou mesmo transfusão em mais que uma instituição. Um outro estudo (57) desenvolvido nos Estados

Unidos, em que foram entrevistados utentes que receberam transfusão numa determinada instituição sobre o seu histórico transfusional, mostra que quase um quarto dos utentes revelaram já terem sido transfundidos noutra instituição, sendo que aproximadamente um quinto dos utentes tinham aloanticorpos identificados. Compararam também registos de duas instituições de saúde próximas, de utentes com aloanticorpos identificados em pelo menos uma instituição e verificaram discrepâncias frequentes, sendo a discrepância mais comum a falha em detetar o anticorpo.

De forma a evitar tais situações, alguns países têm vindo a implementar bases de dados com registos nacionais ou regionais de anticorpos eritrocitários irregulares, (42,46,56,57,62). Nos Países Baixos, foi implementado em 2007 o sistema de registo nacional designado de TRIX (Transfusion Register of Irregular Antibodies and Cross (X)-match Problems), com o objetivo de melhorar o atendimento ao utente através da partilha de informação que pode ser consultada pelos laboratórios de transfusão de diferentes hospitais. Gammeren e colaboradores, estudaram o balanço de 10 anos dessa base de dados, e consideraram que o que representa melhor o valor do TRIX são as reações transfusionais hemolíticas tardias evitadas, tendo em conta os laboratórios que notificam o desaparecimento de determinados anticorpos, sendo que desde 2011 o número de reações transfusionais hemolíticas tardias reduziram para metade (42).

Os benefícios relatados em estudos onde esses registos existem falam invariavelmente na prevenção de reações transfusionais hemolíticas tardias, mas é importante também referir a diminuição dos tempos de resposta. Os tempos de resposta que em situações urgentes e especialmente na população geriátrica são um ponto fulcral para a garantia de melhor prognóstico para o utente. Estudos demonstram que atrasos cirúrgicos em cirurgias maioritariamente ortopédicas em utentes geriátricos aumentam os riscos de complicações, aumento dos tempos de internamento e aumento das taxas de mortalidade (59–61,84). Neste estudo foi analisado o motivo transfusional que motivou a necessidade de estudo pré-transfusional e observa-se que 19,3% dos casos correspondem a pedidos para cirurgias de ortopedia, sendo que a maioria dos utentes se encontram na faixa etária dos 60–100 anos.

Em Portugal não está instituído nenhum sistema de partilha de informação a nível transfusional que permita contribuir para a diminuição das reações transfusionais tardias, mesmo não tendo sido nos últimos anos descrito nenhum caso de reação transfusional hemolítica tardia segundo os Relatórios da Atividade Transfusional e do Sistema Português de Hemovigilância. No entanto, casos de reações transfusionais serológicas tardias têm sido notificados nos últimos anos, e apesar deste tipo de reações serem menos impactantes na saúde dos utentes continuam a ser um efeito colateral da terapia transfusional que podia ser reduzido. Uma possibilidade pode ser o projeto de Transformação Digital da Saúde incluído no Plano Nacional de Recuperação e Resiliência. Como parte deste projeto encontra-se em curso a construção de soluções e criação, por parte dos Sistemas Partilhados do Ministério da Saúde, de um Registo de Saúde Eletrónico Único com vista a uniformizar os vários sistemas de informação da saúde, permitindo comunicação entre si, independentemente de se tratar de sistemas privados de saúde ou do Serviço Nacional de Saúde (69,85). Este projeto incluindo o registo da presença de anticorpos eritrocitários irregulares é uma oportunidade de tornar a terapia transfusional um processo ainda mais seguro.

Este estudo apresenta algumas limitações, como a falta de controlo sobre algumas variáveis que podem condicionar os resultados obtidos, nomeadamente a falta do histórico transfusional de outras instituições de cuidados de saúde, o histórico sobre gravidez no período anterior ao estudo ou a falta de acompanhamento laboratorial pós transfusional regular condicionada por se tratar de um estudo retrospectivo. Nesta perspetiva, a realização de estudos prospetivos permitirão obter resultados mais consistentes.

6. Conclusão

A terapia transfusional é um recurso fundamental para dar resposta à evolução dos cuidados de saúde atuais. Apesar de ser um procedimento seguro, a terapia transfusional não é isenta de risco e, portanto, o seu uso deve ser gerido de forma criteriosa, para otimizar o ajuste entre o recetor e o componente necessário a transfundir. Neste contexto, um dos principais riscos envolvidos é a aloimunização, que pode complicar transfusões futuras.

No presente estudo observou-se uma taxa de incidência da aloimunização de 2,6%, assim como a especificidade dos anticorpos identificados, com predomínio dos anticorpos do sistema Rh e Kell, revelando que uma concordância fenotípica para esses sistemas levaria a uma diminuição da incidência da aloimunização.

Os resultados deste estudo mostram ainda que em 29% da amostra com mais do que uma análise laboratorial, a PAI negativou na análise subsequente, mostrando o risco aumentado desses utentes de desenvolverem uma reação transfusional tardia. Desta forma, conclui-se que estes resultados apoiam a necessidade de partilha de informações nos registos de saúde eletrónicos sobre a presença de anticorpos eritrocitários irregulares, assim como sobre o histórico transfusional de cada utente, de forma a reduzir o risco de reações transfusionais tardias e consequentemente custos adicionais ao indivíduo e ao sistema nacional de saúde.

7. Referências bibliográficas

1. Garraud O, Cognasse F, Laradi S, Hamzeh-Cognasse H, Peyrard T, Tissot JD, et al. How to mitigate the risk of inducing transfusion-associated adverse reactions. Vol. 25, *Transfusion Clinique et Biologique*. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 262–8.
2. Sood R, Makroo RN, Riana V, Rosamma NL. Detection of alloimmunization to ensure safer transfusion practice. *Asian J Transfus Sci*. 2013 Jul;7(2):135–9.
3. Bajpai M, Gupta S, Jain P. Alloimmunization in multitransfused liver disease patients: Impact of underlying disease. *Asian J Transfus Sci*. 2016 Jul 1;10(2):136–9.
4. Bolcato M, Russo M, Trentino K, Isbister J, Rodriguez D, Aprile A. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. Vol. 59, *Transfusion and Apheresis Science*. Elsevier Ltd; 2020.
5. Relatório da Atividade Transfusional e do Sistema Português de Hemovigilância de 2022 [Internet]. Available from: http://www.hemovigilancia.net/files/RA_2022.pdf
6. Tormey CA, Hendrickson JE. Review Series Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences [Internet]. 2019. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/17/1821/1557096/blood833962.pdf>
7. Pessoni LL, Ferreira MA, Silva JCR da, Alcântara KC de. Red blood cell alloimmunization among hospitalized patients: transfusion reactions and low alloantibody identification rate. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Oct 1;40(4):326–31.
8. Caamaño J, Musante E, Contreras M, Ulloa H, Reyes C, Inaipil V, et al. Frequency and specificity of red blood cell alloimmunization in Chilean transfused patients. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2015 Mar 19;42(1):4–7.
9. Handa A, Kukar N, Maharishi R, Syal N, Arora H. Analysis of red cell alloimmunization in multi transfused patients at a Tertiary care teaching hospital. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(6):2907.

10. Philip J, Biswas AK, Hiregoudar S, Kushwaha N. Red blood cell alloimmunization in multitransfused patients in a tertiary care center in Western India. *Lab Med*. 2014 Nov 1;45(4):324–30.
11. Schonewille H, van de Watering LMG, Loomans DSE, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: Factors influencing incidence and specificity. *Transfusion (Paris)*. 2006 Feb;46(2):250–6.
12. Pandey H, Das SS, Chaudhary R. Red cell alloimmunization in transfused patients: A silent epidemic revisited. Vol. 8, *Asian Journal of Transfusion Science*. Medknow Publications; 2014. p. 75–7.
13. Lappen JR, Stark S, Gibson KS, Prasad M, Bailit JL. Intravenous drug use is associated with alloimmunization in pregnancy. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2016. p. 344.e1–344.e6.
14. Jindal A, Luther A, Tiwari AK, Mahajan A, Mitra S. Immuno-hematological consequence of intravenous drug abuse? *Asian J Transfus Sci*. 2020 Jan 1;14(1):67–9.
15. Pandey P, Kumari S, Mandal S, Sawhney A, Jain R. A case of severe hemolytic disease of newborn due to alloimmunization in primigravida. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2023 Feb 1;30(1):5–7.
16. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. *Immunology*. 8th ed. Elsevier, editor. 2013. 3–13 p.
17. Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. 3th ed. Atheneu, editor. 2015. 1–7 p.
18. Armstrong B, Wilkinson R. *Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient*. Wiley–Blackwell, editor. Vol. 15. 2020. 54–59 p.
19. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM, editors. *Technical Manual AABB*. 19th ed. 2017. 220–224 p.
20. Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. 3th ed. Atheneu, editor. 2015. 51–57 p.
21. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. *Immunology*. 8th ed. Elsevier, editor. 2013. 51–56 p.
22. Armstrong B, Wilkinson R. *Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient*. Wiley–Blackwell, editor. Vol. 15. 2020. 123–145 p.

23. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM, editors. Technical Manual AABB. 19th ed. 2017. 349–365 p.
24. Forte WCN. Imunologia do básico ao aplicado. 3th ed. Atheneu, editor. 2015. 65–67 p.
25. Ristovska E, Bojadjeva TM, Velkova E, Dimceva AH, Todorovski B, Tashkovska M, et al. Rare Blood Groups in ABO, Rh, Kell Systems – Biological and Clinical Significance. *Prilozi*. 2022 Jul 1;43(2):77–87.
26. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. Vol. 115, *Blood*. American Society of Hematology; 2010. p. 4635–43.
27. Table of blood group antigens within systems [Internet].
28. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM, editors. Technical Manual AABB. 19th ed. 2017. 265–337 p.
29. Sarwa A, Sridhar DC. Rh Hemolytic Disease [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560488/>
30. Van Der Schoot E, Tax GHM, Rijnders RJP, Haas M De, Christiaens GCML. Prenatal Typing of Rh and Kell Blood Group System Antigens: The Edge of a Watershed. 2003;
31. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. [Internet]. 2005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/>
32. Lee S, Russo D, Redmm CM. The Kell Blood Group System: Kell and XK Membrane Proteins. 2000.
33. Gholamrezazade A, Amirizadeh N, Oodi A. Genotyping analysis of the MNS blood group system of thalassemia patients with alloantibodies in Iran. *Transfusion and Apheresis Science*. 2021 Feb 1;60(1).
34. Lawicki S, Covin RB, Powers AA. The Kidd (JK) Blood Group System. Vol. 31, *Transfusion Medicine Reviews*. W.B. Saunders; 2017. p. 165–72.
35. Basavarajegowda A, Shamee ;, Affiliations S. Pretransfusion Testing Continuing Education Activity [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585033/?report=printable>
36. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM, editors. Technical Manual AABB. 19th ed. 2017. 457–463 p.

37. Armstrong B, Wilkinson R. Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient. Wiley-Blackwell, editor. Vol. 15. 2020. 76–90 p.
38. Brecher ME, Leger RM, Linden J V., Roseff SD, editors. Technical Manual AABB. 15th ed. 2005. 277–280 p.
39. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, editors. Technical Manual AABB. 18th ed. 2014. 391–398 p.
40. Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men. *Transfusion (Paris)*. 2009 Mar;49(3):505–12.
41. Hauser RG, Hendrickson JE, Tormey CA. TRIX with treats: the considerable safety benefits of a transfusion medicine registry. Vol. 59, *Transfusion*. Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 2489–92.
42. van Gammeren AJ, van den Bos AG, Som N, Veldhoven C, Vossen RCRM, Folman CC. A national Transfusion Register of Irregular Antibodies and Cross (X)-match Problems: TRIX, a 10-year analysis. *Transfusion (Paris)*. 2019;59(8):2559–66.
43. Armstrong B, Wilkinson R. Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient. Vol. 15. 2020. 278–285 p.
44. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM, editors. Technical Manual AABB. 19th ed. 2017. 576–592 p.
45. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2825–36.
46. Siddon AJ, Kenney BC, Hendrickson JE, Tormey CA. Delayed haemolytic and serologic transfusion reactions: Pathophysiology, treatment and prevention. Vol. 25, *Current Opinion in Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 459–67.
47. Alwaheed AJ, Alqatari SG, Alsulaiman AS, Alsulaiman RS. Delayed Hemolytic Transfusion Reaction in Sickle Cell Disease: A Case Series. *American Journal of Case Reports*. 2022;23(1).
48. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions [Internet]. 2018. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/25/2773/1466193/blood785964.pdf>

49. Thonier V. Immuno-hematological findings in Delayed Hemolytic Transfusion Reaction (DHTR). *Transfusion Clinique et Biologique*. 2019 May 1;26(2):102–8.
50. Halverson Shanahan GE, Santiagoa Mabile IR, Thurrella M Struppa R wolf TA, Spruellb K Mouldsb PM. The First Reported Case of Anti-Dob Causing an Acute Hemolytic Transfusion Reaction. Vol. 66, *Vox Sang*. 1994.
51. Beck TN, Young NG, Erickson ML, Prats I. Rare antibody-associated hemolytic transfusion reaction and transfusion-related acute lung injury: A case report. *BMC Surg*. 2017 Apr 26;17(1).
52. Unnikrishnan A, Pelletier JPR, Bari S, Zumberg M, Shahmohamadi A, Spiess BD, et al. Anti-N and anti-Doa immunoglobulin G alloantibody-mediated delayed hemolytic transfusion reaction with hyperhemolysis in sickle cell disease treated with eculizumab and HBOC-201: case report and review of the literature. *Transfusion (Paris)*. 2019 Jun 1;59(6):1907–10.
53. Strupp A, Cash K, Uehlinger J. Difficulties in identifying antibodies in the Dombrock blood group system in multiply alloimmunized patients. *Transfusion (Paris)*. 1998;38(11–12):1022–5.
54. Baumgarten R, Van Gelder W, Van Wintershoven J, Maaskant-Van Wijk PA, Beckers EAM. Recurrent acute hemolytic transfusion reactions by antibodies against Doa antigens, not detected by cross-matching. *Transfusion (Paris)*. 2006 Feb;46(2):244–9.
55. Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD, Winters JL, Moore SB. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion (Paris)*. 1999;39(10):1097–103.
56. Powell Z, Jiang N, Shrestha R, Jackson DE. Would a National Antibody Register contribute to improving patient outcomes? Vol. 20, *Blood Transfusion*. Edizioni SIMTI; 2022. p. 132–42.
57. Unni N, Peddinghaus M, Tormey CA, Stack G. Record fragmentation due to transfusion at multiple health care facilities: A risk factor for delayed hemolytic transfusion reactions. *Transfusion (Paris)*. 2014 Jan;54(1):98–103.

58. Khan H, Khoriaty AA, Lazic S, Navein J, Sharma R, Ellahee N. The effect of time to surgery in neck of femur fracture patients with ASA Grade of 3 and above. *HIP International*. 2022 Mar 1;32(2):276–80.
59. Anoushiravani AA, Posner AD, Gheewala RA, Feng JE, Chisena EN. A 7-year perspective on femoral neck fracture management in New York State—Do Level 1 trauma centers provide better care? *Injury*. 2023 Jun 1;
60. Rosso F, Dettoni F, Bonasia DE, Olivero F, Mattei L, Bruzzone M, et al. Prognostic factors for mortality after hip fracture: Operation within 48 hours is mandatory. *Injury*. 2016 Oct 1;47:591–7.
61. Harrison A, Ordas-Bayon A, Chimutengwende-Gordon M, Fortune M, Chou D, Hull P, et al. Factors associated with mortality in older patients sustaining pelvic or acetabular fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022 Jul 1;142(7):1547–56.
62. Schwickerath V, Kowalski M, Menitove JE. Regional registry of patient alloantibodies: First-year experience. *Transfusion (Paris)*. 2010 Jul;50(7):1465–70.
63. Stack G, Tormey CA. Detection rate of blood group alloimmunization based on real-world testing practices and kinetics of antibody induction and evanescence. *Transfusion (Paris)*. 2016 Nov 1;56(11):2662–7.
64. Ferrera-Tourenc V, Lassale B, Chiaroni J, Dettori I. Unreliable patient identification warrants ABO typing at admission to check existing records before transfusion. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2015 Jun 1;22(2):66–70.
65. Yazer M, MacPherson J. The Pittsburgh centralized transfusion model: Less is more. In: *Transfusion*. 2007.
66. Sanyer O, Butler JM, Fortenberry K, Webb-Allen T, Ose D. Information sharing via electronic health records in team-based care: the patient perspective. *Fam Pract*. 2021 Aug 1;38(4):468–72.
67. Naeem I, Quan H, Singh S, Chowdhury N, Chowdhury M, Saini V, et al. Factors Associated With Willingness to Share Health Information: Rapid Review. Vol. 9, *JMIR Human Factors*. JMIR Publications Inc.; 2022.
68. Kassam I, Ilkina D, Kemp J, Roble H, Carter-Langford A, Shen N. Patient Perspectives and Preferences for Consent in the Digital Health Context: State-of-the-art

- Literature Review. Vol. 25, Journal of medical Internet research. NLM (Medline); 2023. p. e42507.
69. Registo de Saúde Eletrónico Único [Internet]. Available from: <https://www.spms.min-saude.pt/2023/02/spms-da-primeiro-passo-rumo-ao-registo-de-saude-eletronico-unico/>
 70. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. Vol. 29, Critical Care Nursing Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 271–90.
 71. Evers D, Middelburg RA, de Haas M, Zalpuri S, de Vooght KMK, van de Kerkhof D, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2016 Jun 1;3(6):e284–92.
 72. Karafin MS, Westlake M, Hauser RG, Tormey CA, Norris PJ, Roubinian NH, et al. Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database. *Br J Haematol.* 2018 Jun 1;181(5):672–81.
 73. Castleman JS, Kilby MD. Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenat Diagn.* 2020 Aug 1;40(9):1099–108.
 74. Verduin EP, Brand A, Schonewille H. Is Female Sex a Risk Factor for Red Blood Cell Alloimmunization After Transfusion? A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2012;26(4).
 75. Duran JA, Chabert T, Rodrigues F, Pestana D. Distribuição dos Grupos Sanguíneos Na População Portuguesa. *ABO- Revista de Medicina Transfusional.* 2007;29:5–17.
 76. Siti SZ, Hassan MN, Ramli M, Abdullah M, Mohd Noor NH. Red Blood Cell Alloimmunization and Its Associated Factors among Chronic Liver Disease Patients in a Teaching Hospital in Northeastern Malaysia. *Diagnostics.* 2023 Mar 1;13(5).
 77. Yousuf R, Thalith NFA, Loong TY, Leong CF. Naturally Occurring 'enzyme only' Anti-E antibody: A Rare Occurrence. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2019 Sep 9;18(4):818–9.
 78. Harrison J. The 'Naturally Occurring' Anti-E. *Vox Sang.* 1970;19(2):123–31.
 79. Liu C, Grossman BJ. Antibody of undetermined specificity: Frequency, laboratory features, and natural history. *Transfusion (Paris).* 2013 May;53(5):931–8.

80. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM, editors. Technical Manual AABB. 19th ed. 2017. 282–342 p.
81. Stack G, Tormey CA. The characterization and classification of concurrent blood group antibodies. *Transfusion (Paris)*. 2009 Dec;49(12):2709–18.
82. Hendrickson JE, Fasano RM. Management of hemolytic transfusion reactions [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2021/1/704/1852022/704hendrickson.pdf>
83. Delaney M, Dinwiddie S, Nester TN, Aubuchon JA. The immunohematologic and patient safety benefits of a centralized transfusion database. *Transfusion (Paris)*. 2013;53(4):771–6.
84. Kempenaers K, Van Calster B, Vandoren C, Sermon A, Metsemakers WJ, Vanderschot P, et al. Are the current guidelines for surgical delay in hip fractures too rigid? A single center assessment of mortality and economics. *Injury*. 2018 Jun 1;49(6):1169–75.
85. Plano de Recuperação e Resiliência – PRR [Internet]. Available from: <https://www.spms.min-saude.pt/areas-de-atuacao/plano-de-recuperacao-e-resiliencia-prr/>
86. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM, editors. Technical Manual AABB. 19th ed. 2017. 373–373 p.
87. Armstrong B, Wilkinson R. Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient. Wiley-Blackwell, editor. Vol. 15. 2020. 73–73 p.
88. Plahe G. What is an Antibody? [Internet]. Available from: <https://www.news-medical.net/life-sciences/The-Structure-of-an-Antibody.aspx>
89. Zarandona JM, Yazer MH. The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2006 Jan 31;174(3):305–7.
90. Curvello R, Mendoza L, McLiesh H, Manolios J, Tabor RF, Garnier G. Nanocellulose Hydrogel for Blood Typing Tests. *ACS Appl Bio Mater*. 2019 Jun 17;2(6):2355–64.

ANEXOS

Anexo I

Procedimento técnico

As técnicas laboratoriais foram realizadas pelo método de aglutinação em microtubos de gel e segundo as instruções do fabricante da casa comercial e procedimentos do serviço. Sumariamente, o procedimento usado para obter os registos que serviram de amostra para este estudo, consistiram nos seguintes passos:

- Pedido de transfusão efetuado pelo médico prescritor;
- Identificação positiva e colheita de amostra de sangue do recetor em tubo de EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético);
- Receção do pedido e amostra no laboratório e confirmação da identificação da amostra com pedido;
- Centrifugação da amostra 3500 rpm durante 10 minutos;
- Determinação do Grupo sanguíneo ABO/Rh + K do recetor;
- Pesquisa de anticorpos eritrocitários irregulares (PAI) no soro/plasma do recetor
- Seleção adequada do componente sanguíneo;
- Prova de compatibilidade entre as células do dador e o plasma do recetor;
- Identificação do componente sanguíneo com informações do produto e identificação do recetor;

Para a PAI, foram usadas 3 células comerciais da Biorad® (Figura 19) com fenótipo conhecido do grupo sanguíneo O, às quais foi adicionado o plasma do recetor a ser testado em cards de liss/coombs contendo soro de antiglobulina humana poliespecífica da Biorad®.

Após incubação e centrifugação é feita a leitura, interpretação e registo dos resultados na folha de registo (Figura 20) fornecida pela casa comercial.



Figura 18: Imagem ilustrativa do Kit comercial (ID-DiaCell I-II-III) de células para a PAI da Biorad® Fonte: página oficial da Biorad®

BIO RAD **ID-DiaCell I-II-III**
ID-DiaCell IP-IIP-IIIIP

IVD **CE** Antikörper-Suchtest/Antibody screening/Recherche d'anticorps/
Screening anticorpale/Escrutinio de anticuerpos irregulares/Teste pesquisa de anticorpos

Antigen-Tabletten/Antigen-tablets / Table de Antigènes / Table de antígenos / Table de antígenos

Rh-Gr	Mikro-Rhesus-System Micro-Rh-System	Sonder- Rh-System Special Rh-System	Sonder- Donor Special Donor	Rh-Gr				Kell				Duffy		Kidd			Lewins		P		MNS		Luth.		Xp		Sonder- Antigen Special Antigen	Resultat/Result/Resultado			
				D	C	E	e	O*	K	k ^a	k ^b	Jk ^a	Jk ^b	Py	Py	Jk ^a	Jk ^b	L ^a	L ^b	P	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b		Xp ^a	Xp ^b	IAT	Enzyme
I	CCC*Dee	R ₁ R ₂	318017	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	N/A	I		
II	ccD.EE	R ₂ R ₂	101053	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	nt	nt	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	II		
III	ccdee	rr	505011	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	nt	nt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	N/A	III			

LOT

I	06084.23.x	IP	06134.23.x	(Japan: 0608.23.xx/0613.23.xx)
II	06094.23.x	IIP	06144.23.x	(Japan: 0609.23.xx/0614.23.xx)
III	06104.23.x	IIIIP	06154.23.x	(Japan: 0610.23.xx/0615.23.xx)

Set I-II-III 45184.23.x (Japan: 4518.23.xx)
Set IP-IIP-IIIIP 45194.23.x (Japan: 4519.23.xx)
Set ABO/I-II-III 45012.47.2

LI 2023.07.24 (Japan: 24.07.23)

Anmerkungen siehe Etikett/Remarques voir étiquette/Notas, remarcas al. usuario/Per la nota consultare il manuale/Ver observaciones en el manual/Ver observações no verso

Name	Gruppensystem + Antigen Blood group + antigen Groupe sanguine + antigène Grupo sanguíneo + antígeno	Interpretation Interpretation Interpretation Interpretación	Datum Date Date Fecha Data

Figura 19: Imagem ilustrativa da folha de registo da PAI. Fonte: página oficial da Biorad®

Após uma PAI positiva, a identificação da especificidade do anticorpo foi realizada, para isso nos cards liss/coombs foram usadas 11 células comerciais (Figura 21) também de fenótipo conhecido do grupo sanguíneo O e para complementar foi usado o método enzimático em cards de gel neutro com 11 células comerciais papainizadas da Biorad®, foi adicionado o plasma do recetor a testar, incubação e centrifugação e no final leitura, interpretação e registo dos resultados na folha de registo (Figura 22) fornecida pela casa comercial.

Anexo II



PARECER DO COORDENADOR DO CENTRO ACADÉMICO

Título: *"Integração do perfil de anticorpos eritrocitários irregulares nos registos eletrónicos de saúde"*

Ref: 67/2023 – Trabalho Académico de Investigação

Investigador Principal / Aluno: Sara Isabel Silva Alves, Técnica Superior de Diagnóstico e Terapêutica, no Serviço de Imunohemoterapia, no Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, EPE.

Orientador / Supervisor da Instituição de Ensino: Maria do Céu, Professora da Escola Superior de Saúde Politécnico do Porto.

Orientador / Supervisor no HSOG: Cláudia Meneses Rodrigues Oliveira Alves Magalhães, Médica no Serviço de Imunohemoterapia, no Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, EPE.

Avaliação da exequibilidade e de mérito científico: Estudo com interesse clínico e académico, pelo que, nada a opor ao presente projeto.

Com os melhores cumprimentos,

Prof. Doutor Pedro Guimarães Cunha

Coordenador do Centro Académico e de Formação do HSOG



Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães, EPE
Rua dos Cutileiros, Creixomil | 4835-044 Guimarães
Tel: 253 540 330 | <http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/>

Figura 22: Parecer do coordenador do centro académico

PARECER DO COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Título: "Integração do perfil de anticorpos eritrocitários irregulares nos registos eletrónicos de saúde"

Ref: 67/2023 – Trabalho Académico de Investigação

Investigador Principal / Aluno: Sara Isabel Silva Alves, Técnica Superior de Diagnóstico e Terapêutica, no Serviço de Imunohemoterapia, no Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, EPE.

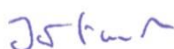
Orientador / Supervisor da Instituição de Ensino: Maria do Céu, Professora da Escola Superior de Saúde Politécnico do Porto.

Orientador / Supervisor no HSOG: Cláudia Meneses Rodrigues Oliveira Alves Magalhães, Médica no Serviço de Imunohemoterapia, no Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, EPE.

Nos termos desta Comissão de Ética, dá-se o conhecimento a V. Exas. do parecer emitido em reunião no dia 28 de maio de 2023:

Analisado o Trabalho Académico de Investigação, a Comissão de Ética **não tem nada a opor** à execução do referido projeto desde que os dados pretendidos sejam fornecidos pelo médico orientador/supervisor do HSOG e que cumpra os requisitos da Encarregada de Proteção de Dados do HSOG.

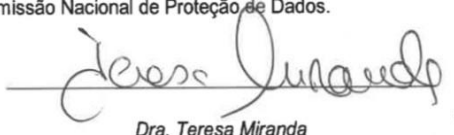
Com os melhores cumprimentos,



João Lima Reis
Presidente da CES do HSOG

O Estudo estará conforme o regime jurídico da proteção de dados, desde que atenda às medidas propostas;

O Estudo não está em conformidade com o regime jurídico da proteção de dados e não são suficientes as medidas de melhoria para atenuar os riscos sobre a proteção dos dados, o que pressupõe²⁹, a submissão da metodologia do estudo e os resultados desta avaliação para a Consulta Prévia da Comissão Nacional de Proteção de Dados.



Dra. Teresa Miranda

Encarregada de Proteção dos Dados do HSOG

Guimarães, Data: 24/05/2023

²⁹ De acordo com o artigo 36.º do RGPD.

Figura 24: Parecer da proteção dos dados para projetos científicos